

In vivo májaktivitás vizsgálata kalcium-szenzitív fluoreszcens fehérjét expresszáló patkányokon

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

A máj funkcióját károsító mellékhatások miatt számos gyógyszer engedélyét kellett visszavonni. Fejlesztésük során ezek a hatóanyagok nem bizonyultak toxikusnak, ami az alkalmazott toxikológiai tesztek megbízhatóságát, kellő érzékenységét kérdőjelezi meg. A kalcium ion koncentráció egyensúlyának megbomlása sok betegség mechanizmusának része. A sejten belüli kalcium szint változása sejtes modelleken nyomon követhető, de sokszor ezek a modellek nem tükrözik az élő szervezetben lejátszódó folyamatokat. Gyakran a májelégtelenséghez vezető folyamatok háttérben többféle sejt együttes hatása, az egyes májrégiók nem egyformán történő károsodása áll, amely útvonalak felderítéséhez élő állatok vizsgálata szükséges. A kalcium szint változásának élő állatban történő mérése altatott patkányokon történik, így fájdalmat nem éreznek. Altatott állatok máját feltárjuk, és kétfoton mikroszkópos vizsgálattal mérjük a májsejtek kalcium szintjének változását a vizsgált anyagok hatására. Ezzel párhuzamosan fluoreszcens festékkel jelölt testanyagok epébe történő szekrécióját mérjük. Ezzel a máj egyik legfontosabb funkciójának változását követhetjük nyomon. A vizsgált vegyületeket intravénásan adagoljuk az alvó állatnak. A sejtek kalcium szintjének és a testvegyületek epeszekréciójának változásából a testvegyület (pl. nanorészecskék vagy gyógyszerjelölt molekulák) toxicitására lehet következtetni. A kísérlettervezés során mindent megteszünk azért, hogy a lehető legkevesebb, évente legfeljebb 40 állatot használjunk fel a kísérletekhez. A vizsgált kalcium szint változás a toxikus folyamatokat nagyon érzékenyen jelzi, a meglévő toxikológiai tesztek olyan kiegészítője lehet, amely a gyógyszerjelölt anyagok májfunkció károsító hatásának megbízhatóbb becslését teszi lehetővé már a gyógyszerfejlesztés kezdeti fázisában.