

Intratrachealisan adagolt LPS-kiváltotta akut tüdő gyulladás modell egéren

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.

A baktériumok egyik csoportjának sejtfalában (gram-negatív baktériumok) olyan anyagok (endotoxinok, más néven lipopolisaccharidok) vannak, amelyek, az emlősök szervezetébe jutva, védekező reakciót, gyulladást váltanak ki. Ez a gyulladás általában enyhe, a fertőző baktérium megsemmisítésére irányul és a fertőzés leküzdése után a szervezet gyors gyógyulásával jár. Szélsőséges esetben a szervezetbe jutott baktériumok nagymértékű és hirtelen elpusztítása/elpusztulása utáni szétesése következtében felszabaduló endotoxinok a fertőzött szervezetben úgynevezett endotoxin shock-ot váltanak ki. Az endotoxin shock életet veszélyeztető jelenség, amelyre jellemző a láz, az extrém magas fehérvérsejt szám, a keringés és légzés teljes összeomlása.

A tüdő gram-negatív bakteriális fertőzése (tüdőgyulladás) gyakran vezet magas lázhoz, a tüdőben felgyűlt fehérvérsejtekhez, elégtelen keringéshez és légzéshez. Szélsőséges esetben fertőzéses shockhoz. Az elmondottakból következik, hogy a szervezet védekezőképességét meghaladó bakteriális fertőzések legyőzéséhez a szervezetet támogatni kell. A támogatástgyógyszerek adagolásával érhetjük el. Az engedélyezett gyógyszerek még nem elég hatékonyak és/vagy biztonságosak az endotoxinok okozta patológiás állapotok legyőzésre, ezért a gyógyszer kutatás-fejlesztés továbbra is keres új hatékony gyógyszerjelölt molekulákat ezen a terápiás területen is. Az új gyógyszerjelölt molekulák hatékonyságát és biztonsági kockázatát minden esetben kísérleti állatokon kell lemérni, még mielőtt azok embereken való kipróbálásra kerülnek. Mivel az endotoxinok hatása a szervezet egészét érint, ezért az új gyógyszerjelölt molekulák hatását és hatékonyságát is kísérleti állatokon, úgynevezett *in vivo* körülmények között, kell megvizsgálni. Kísérletes körülmények között a gyulladás kiváltásához nem szükséges az egész baktérium, elégséges csupán a sejtfalban található gyulladáskeltő anyag bejutása.

Az endotoxinnal végzett állatkísérletes vizsgálatok elvégzésére jellemzően, tenyésztett rágcsálókathasználunk. Egy vizsgálatba jellemzően 40-60 egeret vonnak be. A csoportonkénti minimális, de elégséges 8-10 egerértéket matematikai műveletekkel határozzák meg annak érdekében, hogy egy vizsgálathoz a lehető legkevesebb egeret kelljen felhasználni.

A vizsgálatok során az új gyógyszerjelölt molekulával éber állapotban kezelik az egereket (szájon át, injektálva, belélegeztetve stb.). A kezelések enyhe kényelmetlenséget okozhatnak az állatoknak. A megelőző kezelés után meghatározott idővel a kísérletet végzők modellezik a bakteriális endotoxin kiváltotta tüdő gyulladást. Az endotoxin tüdőbe juttatása előtt elaltadják az állatokat és kis műtéti beavatkozás segítségével a légcső alsó szakaszán keresztül endotoxint juttatnak az egerek tüdejébe. A műtéti sebet zárják, és meleg helyen, folyamatos megfigyelés mellett hagyják felébredni az állatokat. A bejuttatott endotoxin mennyisége közepes dózissal, de jól értékelhető gyulladást vált ki anélkül, hogy az állatokat shock-os állapotba hozná. Az egerek az ébredés után rövid idővel normál fiziológiás viselkedést

mutatnak. Egy nap várakozási idő után az egereket túlaltatják és állatok tüdejétfiziológiás oldattal átmosva, a mosófolyadékot immunológiai módszerekkel elemezve, megvizsgálják, hogy a kísérleti anyag milyen mértékben gátolta a kiváltott gyulladást.

A baktériumfal endotoxin széleskörűen használt kísérletes gyulladáskeltő anyag, mivel rendelkezik az élő baktériumokra jellemző gyulladáskeltő hatással, de mentes a fertőzés veszélyétől. Ezért használata során nem kell tartani attól, hogy a kísérletbe be nem vont állatok, vagy a dolgozók megfertőződnek. Azonban a bakteriális endotoxin sem veszélytelen anyag. Az endotoxin embereken is gyulladást vált ki. Ennek elkerülése érdekében a kísérletet végzők megfelelő személyi védőfelszerelésben dolgoznak.

Tekintve, hogy ez a kísérleti protokoll az állatokon műtéti beavatkozást igényel, ezért az állatok a vizsgálatok műtéti szakaszában mély altatásban vannak. A vizsgálat végeztével a minták gyűjtése előtt humánus túlaltatás révén kimúlnak. A teljes és biztos exterminációt a túlaltatott állatok nyaki gerinccsigolya átvágással biztosítjuk.

A vizsgálatok során az állatkísérletekben elvárt 3R szabályt szem előtt tartva folynak a kísérletek. Kísérleti célra beltenyésztett állatokkal, ésszerű kísérlet tervezéssel és sejteken való (*in vitro*) előkísérletekkel a felhasznált állatok számaminimális szinten tartható.