

## **Keringésélettani és sejtélettani vizsgálatok krónikus állatkísérletekben. Artériák és arteriolák falának átépülése**

### **16. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.**

#### A felhasználás indokai laikusok számára:

A szív-érrendszeri betegségek, az érlemeszesedés, a magas vérnyomás, a sztrók, a koronáriákat érintő szívinfarktus, az 1-es és 2-es típusú diabétesz érszövődményei a morbiditási és halálozási statisztikák élén állnak. Ezen betegségek mechanizmusának a feltárása az orvostudományi alapkutatások feladata, és megoldhatatlan a határozottan erre a célra tenyésztett állatok felhasználása nélkül. Ez azért van így, mert az élő szövetek, szervek és a szervezet működése rendkívül összetett, vizsgálatuk a tudomány mai állása szerint nem helyettesíthető, legfeljebb kiegészíthető sejtek, élettelen biokémiai rendszerek vizsgálatával. Az egyre korszerűbb kezelési és megelőzési stratégiák feltárása mindannyiunk számára fontos, mivel az átlagos életkor növekedésével ezen betegségek egyre nagyobb népességet érintenek.

Az agy és a koronáriaerek a súlyos érbetegségek legveszélyesebb előfordulási helyei, az izomereken múlik a fizikai teljesítmény és sokszor az időskori öfenntartási képesség, az aortafal károsodása a modern hipertónia kezelés egyik legnagyobb még megoldatlan problémája. Az erek falában lévő simaizom összehúzódottsági-elernyedési állapota nagymértékben befolyásolja a szervek keringését, a vérnyomást, és magára az érfalra nehezedő terhet. A simaizomsejtek membránjában vannak azok a molekulák, amelyek természetes szabályozó vegyületekkel, de gyógyszermolekulákkal is kapcsolódva képesek az erek kontrakciós állapotát szabályozni, rendszerint egy bonyolult sejtélettani reakcióson keresztül amelyben több szabályozó fehérje molekula szerepel. Mai ismereteink szerint azonban e receptorok és jelátviteli mechanizmusaik nemcsak az erek pillanatnyi összehúzódottsági állapotát, hanem ami még talán ennél is fontosabb, az erek lumenének átmérőjét, falvastagságát, a fal rugalmasságát és az összehúzódottsági elernyedési folyamatokat szabályozó fehérjéknek a folyamatos újratermelődését is szabályozzák. Modern felfogás szerint az érlemeszesedés, a cukorbeteg érbetegsége, a hipertóniás betgek tartós érkárosodása, a láb vénák varikozitása és egyéb köros értágulatok mind-mind e szabályozó mechanizmusok kisiklásaként jönnek létre. A modern molekulárbológia egy igen hatékony új eszközt adott a kezünkbe azzal, hogy egyes fehérjék génjeit még a megtermékenyített petesejtben le tudjuk bénítani (angolul „knockout” azaz kiütni) és így e fehérjemolekula hiányának hatásait az élő felnőtt állatban tanulmányozhatjuk. Ma már a nemzetközi irodalomból több ezer ilyen génmódosított állat ismeretes. Az élet fenntartásához nem alapvetően fontos gének kiütését a szervezet elviseli és sokszor meglepő módon jól – egyéb rokon fehérjemolekulák termelésének fokozásával – azt kompenzálja is. A kurrens nemzetközi előírások csakis nem szenvedő génmódosított állatok tenyésztését engedélyezik. A szakirodalom egyébként is hiteltelennek tartja a szenvedő és emiatt betegesen sztrezzelt állatokon végzett vizsgálatokat. A génmódosított rágcsálók lehetővé teszik az egyes biokémiai, sejtélettani folyamatok egészségben és betegségekben betöltött szerepének alapos megismerését.

E mechanizmusokat kísérleteinkben négy év során több laboratóriumban véghezvitt mérésorozatokban összesen 300 génmódosított és 300 kontroll egéren valamint 50 ugyancsak génmódosított és 200 kontroll patkányon tervezzük vizsgálni. A kísérletek során altatott állatok hátbőre alá ültetünk be gyógyszer-adagoló minipumpákat illetve a karotisz artériába nyomásmérő szenzort telemetriás nyomásmérésre. Sem a minipumpa, sem a telemetriás mérések nem jelentenek jelentős terhelést kísérleti állatainkra nézve, ketrecükben végig szabadon mozoghatnak. Pár hetes periódust követően az állatok egy részében újraaltatásban kardiológiai vizsgálatra kerül sor, majd az állatok szakszerű eutanáziáját követően szívet, ereket és érgyűrűket távolítunk el in vitro vizsgálatokra.

A kísérleti állatokon a műtéteket minden esetben szakképzett személyzet végzi, teljes sebészi anesztéziában. Az állatműtétekre steril körülmények között kerül sor, az állatoknak megelőző antibiotikus kezelést, műtétet követően szakszerű műtét utáni ellenőrzést, fájdalomcsillapítást és szükség esetén nyugtatót biztosítunk.

Hogy a fent vázolt célokért a lehető legkevesebb állatot kelljen feláldoznunk, és a feláldozott állatok fájdalmát, kellemetlenségeit minimalizáljuk, a kísérletek tervezése és kivitelezése során mindig legjobb tudásunk szerint, maximális körültekintéssel járunk el. Az állatoknak szövetek és szervek kivétele céljából történő feláldozását túllátásban végezzük. Az in vivo kísérleteket kizárólag sebészeti altatásban, az altatás mélységének rendszeres monitorozásával végezzük. Hogy a felhasználandó állatok számát csökkenthessük, különböző kísérleteket összevontunk (Pl. a szív kivételt követően izomerek kivételére is sor kerülhet.) Több sejtélettani hatásláncot nem élő állaton, hanem élő állatokból kivett és túlélő kultúrában tartott sejteken tanulmányozunk először. A floxálási technika alkalmazása az élő állatokon végzett génmódosítás esetleges terheit is tovább csökkenti.

Valamennyi kutatónk rendelkezik orvosi, biológusi illetve biomérnöki diplomával, asszisztenseink valamennyien bírják az intézményi állatetikai bizottság engedélyét. Intézetünk több mint fél évszázados hagyományainak megfelelően valamennyien teljes felelősséggel viszonyulnak ahhoz, hogy kísérleti állatainknak egyáltalán ne, vagy csak minimális mértékben okozzunk fájdalmat, kellemetlenséget.

