

Keringésélettani és sejtélettani vizsgálatok krónikus állatkísérletekben. A koronária érműködés szabályozása

16. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.

A felhasználás indokai laikusok számára:

A szív-érrendszeri betegségek, az érlemezés, 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 alap kutatások 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.

A koronáriaerek a súlyos érbetegségek egyik legveszélyesebb előfordulási helye. Az erek falában lévő simaizom összehúzódnak, 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 reakciósoron keresztül amelyben több szabályozó fehérje molekula szerepel. Mai ismereteink szerint azonban e receptorok és jelátviteli mechanizmusaik nemcsak az erek pillanatnyi összehúzódnak állapotát, hanem ami még talán ennél is fontosabb, az erek lumenének átmérőjét, falvastagságát, a fal rugalmasságát és az összehúzódnak elernyedési folyamatokat szabályozó fehérjéknek a folyamatos újratermelődését is szabályozzák. Modern felfogás szerint az érlemezés, a cukorbeteg érbetegsége, a hipertóniás beteg 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 sztrösszelt állatokon végzett vizsgálatokat. A génmódosított rágszálók 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 600 génmódosított és 600 kontroll egéren és 200 kontroll patkányon tervezzük vizsgálni.

A szívet ellátó koronária erek alaki és funkcionális változásait kísérleti cukorbetegségben, kísérletes kamarai petyhüdségben és kasztrációt követően tanulmányozzuk. Kísérleti cukorbetegséget a hasnyálmirigy inzulin temelő sejtjeit károsító gyógyszer adásával váltunk ki. A kamarai petyhüdség kiváltására altatásban, mesterséges légzés mellett végzett mellkasi műtét kapcsán szorítót helyezünk az aortára. A kasztrációt is természetesen aneszteziában végezzük el.

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 sejtelettani 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.