

## Keringésélettani és sejtélettani vizsgálatok krónikus állatkísérletekben. A lipidmediátorok szerepe az érműködésben

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

#### A felhasználás indokai laikusok számára:

A szív-érrendszeri betegségek, az érlemezésedés, 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 népszerűséget értenek.

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 reakciósoron 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 összehúzódási elernyedési folyamatokat szabályozó fehérjéknek a folyamatos újratermelődését is szabályozzák. Az elmúlt évtizedben előtérbe került, hogy egyes lipidtermészetű anyagok is az érkontrakciót és az erek átépülését szabályozó anyagok lennének és számukra az ér sejtjeinek felszínén speciális molekuláris receptorok vannak.

Modern felfogás szerint az érlemezésedés, a cukorbetegség érbetegsége, a hipertóniás beteg tartós érkárosodása, a láb vénák varikozitása és egyéb körös értágulatok mind-mind e szabályozó mechanizmusok kisiklásaként jönnek létre. A modern molekulárbiológia 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 és vannak genetikailag módosított állattörzsek a lipidmediátorokat érintő reakcióutak vizsgálatára is. 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 sztresszelt állatokon végzett vizsgálatokat.

Az érműködéseket szabályozó anyagok egy nem régen azonosított csoportja a lipidmediátorok. Ezen anyagok termelését végző enzimek és a rájuk érzékeny receptorok minden érben ott vannak, de szerepük az egészséges és beteg erek működésében még alig ismeretes. E génekre génmódosított rácsálók lehetővé teszik az egyes biokémiai, sejtélettani folyamatok egészségben és betegségekben betöltött szerepének alapos megismerését. Zen anyagok szerepét négy év során több laboratóriumban véghezvitt mérésorozatokban összesen 1200 génmódosított és 1200 kontroll egéren tervezzük vizsgálni.

A génmódosított rágcsőslókban de kontroll állatokban is gyógyszeresen és hízást okozó táplálék etetésével váltunk ki cukorbetegséget. Érelmeszesedést az állatok nyaki verőerében a érbelhártya katéteres roncsolásával idézünk elő. Az állatok bőre alá helyezett ozmotikus minipumpával az érfejlődést befolyásoló gyógyszereket adagolunk. Ezen beavatkozások csak enyhe terhelést jelentenek kísérleti állataink számára.

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.