

Originális gyógyszermolekulák fejlesztése a hypoxia reperfüzió területén

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A projekt célja, indokoltsága: A koronária betegség világszerte napjaink leggyakoribb súlyos betegsége, amely férfiakban már fiatal korban is, de 50 év felett mindkét nemből egyaránt előfordul. Legsúlyosabb szövődménye a halálos szívinfarktus. Magyarország sajnos évek-évtizedek óta első helyen áll. Európában a középkorú férfiak és nők infarktus okozta halálozásában, kórházi kezelésében. A koronária betegség tulajdonképpen a szívet ellátó nagy- és kiserek érelmeszesedéses, érfali gyulladásos betegsége, amely fokozatos (érfali megvastagodás, ún. plakkképződés) vagy hirtelen (vérrög következtében) kialakuló érelzáródáshoz vezet. A betegség ún. többrizikós, multifaktoriális eredetű: azaz örökletes és szerzett, egyéni hatások együttese révén alakul ki. A legfontosabb kockázati tényezők a cukorbetegség, a magas vérnyomás és az elhízás.

Milyen előnyök származhatnak a projektből, amelyek indokoltá teszik az állati kísérleti állatoknak szenvedés, fájdalom vagy félelem formájában okozott ártalmat?:

A projekt olyan, új hatásmechanizmusú gyógyszerek fejlesztéséhez vezethet, melyekkel átmeneti, vagy végleges megoldást jelenthetnek a szívkoszorúér megbetegedések terápiájában. Ennek az egyéni túl, társadalom-egészségügyi vonatkozásban is kiemelt jelentősége van.

A felhasználni kívánt állatok száma és faja: 200 egér és 300 patkány a projekt 5 éves periódusa alatt.

A projekt kapcsán mi történik az állatokkal, mik a várható mellékhatások, mi a kísérletek súlyossági besorolása és mi az állatok sorsa a kísérlet befejezése után?

A kísérletekben a koszorúér elzáródást műtéti beavatkozás során hozzuk létre.

Egér esetén: A beavatkozást általános érzéstelenítésben végezzük. A műtét során, a szívet a bordák és a bordaközi izmok átmetszése nélkül, két bordaközi résen keresztül emeljük ki éppen csak annyira, hogy a koszorúér egyik fő ágát le tudjuk kötni. A lekötés után a szívet visszaeresztjük a mellüregbe, majd a részt zárjuk úgyelve arra, hogy a mellüregbe ne kerüljön levegő.

A műtétet követően az állatokat szájon át, 1-2 héten keresztül kezeljük a gyógyszerjelölttel, közben követjük a szív működésének változásait (EKG, vérnyomás, szívfrekvencia), majd a kezelési időszak leteltével az állatokat túlaltatjuk. A kipreparált szív fizikai, szövettani és molekuláris biológiai változásait vizsgáljuk.

A beavatkozása a „mérsékelt kísérlet” kategóriába tartozik, azaz olyan kísérlet, amely során az állatot valószínűsíthetően rövid ideig tartó mérsékelt fájdalom, és hosszabb ideig tartó enyhe fájdalom éri, amely során az állat jóléte vagy általános állapota valószínűsíthetően mérsékelten, átmenetileg romlik.

Patkány esetén: A vizsgálatot megelőzően az állatokat szájon át, 5 - 7 napon keresztül, vagy közvetlenül a kísérlet előtt, intravénásan kezeljük a

gyógyszerjelölttel. A vizsgálatot teljes egészében általános érzéstelenítésben végezzük. A műtét során a lélegeztetett állat mellkasát megnyitva felkeressük a bal oldali koszorúér egyik fő ágát, és 5 perc időtartamra lekötjük, majd a lekötés felengedésével a véráramlást visszaállítjuk. A lekötés felengedése után 20 perccel az állatokat túlaltatjuk, és a kipreparált szív fizikai, szövettani és molekuláris biológiai változásait vizsgáljuk. A vizsgálat közben a szív működésének változásait (EKG, szívfrekvencia) is követjük.

A beavatkozása a „érzéstelenítéses - túlaltatásos” kategóriába tartozik, azaz olyan kísérlet, amely során az állatot valószínűsíthetően fájdalom nem éri, mert a teljes kísérletet általános műtéti anesztéziában végezzük.

3R elvének alkalmazása :

1. Helyettesítés: Az élő állatokon végzett vizsgálatokat széleskörű in vitro vizsgálatok előzik meg. Az in vitro vizsgálatokban hatásosnak bizonyuló vegyületeket további, specifikus sejtenyészeteken, vagy szervdonorként feláldozott állatok túlélő szervkészítményeinek felhasználásával végzett vizsgálatokkal szűrjük. Élő állaton végzett vizsgálatra csak azok a molekulák kerülhetnek, amelyek hatékonyságát a szűrővizsgálatok eredményei valószínűsítik.

2. Csökkentés: A kísérleti csoportok létszámát úgy határozzuk meg, hogy a vizsgálat értékeléséhez szükséges statisztikai próbák elvégzéséhez a lehető legkevesebb, de még elégséges legyen.

3. Finomítás: Az egér modell alkalmazása jelentősen kíméletesebb, mint a leggyakrabban alkalmazott, nyitott mellkasi műtét. Mivel kisebb a beavatkozás, ezért a felépülés periódusa is rövidebb, az állatok általános állapota, leszámítva az okozott keringési rendellenességet, gyorsabban javul. A műtét gyors és sikeres elvégzése nagyfokú rutint igényel, ennek megszerzéséig az állatokat a műtét ideje alatt lélegeztetjük, amire a rutin megszerzése után már nincs szükség.

A vizsgálat teljes időtartama alatt az állatok állapotát fokozottan ellenőrizzük. Amennyiben szükséges, sebkezelésként felületi fertőtlenítést alkalmazunk, ami nem befolyásolja a vizsgálat értékelhetőségét.

A patkány modell az „érzéstelenítéses - túlaltatásos” kategóriába tartozik, így kíméletesebb, mint az un. túlélő modellek, de nagy biztonsággal szolgáltat az értékeléshez elegendő mennyiségű és megfelelő pontosságú adatot. A vizsgálatot megelőző kezelések során az állatok állapotát fokozottan ellenőrizzük.