

Új, komplex hatásmechanizmusú szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz (SSAO) gátló vegyület (SzV-1287) vizsgálata krónikus fájdalom egérmodelljeiben

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A krónikus fájdalom világszerte óriási népegészségügyi probléma, kezelése jelenleg nem megoldott. A fájdalomcsillapítás terápiás eszköztára 100 éve nem hozott áttörést, ugyanazon hatásmechanizmusú szereket használják évtizedek óta, a betegek jelentős részénél azonban hatástalanok, illetve esetenként a súlyos mellékhatások is korlátozzák alkalmazhatóságukat, ezért fontos lenne új, közvetlenül az érző idegvégződéseken ható, biztonságos szerek kifejlesztése.

Új megoldást jelenthet egy több támadáspontú fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő vegyület, amely az eddigi tájékozódó vizsgálatok alapján biztonságosan alkalmazható. Jelen kutatásban az említett vegyület hatástani vizsgálata történik krónikus ízületi gyulladás és traumás idegkárosodás egérmodelljeiben. Mivel új gyógyszerjelölt preklinikai dokumentációjához fontos a vegyület szerkezetbeli sorsának (felszívódás, eloszlás, átalakulás, kiürülés) és lehetséges szövetkárosító hatásainak ismerete, ilyen irányú tájékozódó vizsgálatok is történnek. A projekt teljes időtartama alatt (5 év) 952-1192 db egér kerül felhasználásra.

A krónikus ízületi gyulladás kiváltása két különböző módszerrel történik: az elsőben gyulladáskeltő anyagot adunk a talpba és faroktöbete bőr alá, a másodikban spontán ízületi gyulladásban szenvedő génmódosított állatokból származó szérumot a hasürbe. Mindkét esetben néhány nap-egy hét alatt kialakul az ízületi gyulladás. A 21 napos kísérletekben maximum 5 alkalommal, 3-5 nap különbséggel mechanikai fájdalomküszöb mérés, 2 naponta lábduzzadás meghatározása, naponta rácson való kapaszkodás mérése, a kísérlet első felében 3 alkalommal altatásban végzett képalkotó vizsgálat történik.

Az idegkárosodást az ülőideg 1/3-ának altatásban történő részleges lekötésével váltjuk ki. Egy hét múlva mechanikai és hidegtolerancia méréseket végzünk. Mind az ízületi gyulladás modellekben, mind a traumás idegkárosodás modelljében a gyógyszerjelölt anyagot naponta, illetve egyszeri előkezelésben hasúri injekcióban, illetve szájon át alkalmazzuk.

A vegyület szerkezetbeli sorsának követésére és a lehetséges szövetkárosító hatások megismerése érdekében az állatokat már csak a legkisebb hatásos dózissal kezeljük, majd ezt követően 2 órán keresztül több időpontban a túllaltott állatokból vizelet-, vér- és szöveti mintavétel történik.

A véletlen vagy szándékos mérgezés esetén kialakuló, életveszélyes hatások mibenlétének és dózisfüggésének feltárása érdekében az állatokat először a legkisebb hatásos dózis 100-200-szorosával kezeljük, de amint az egyes csoportokban pusztulást észlelünk, a dózis felét, negyedét stb. adjuk be. Az alkalmazást követően 2 héttig figyeljük meg az állatokat. Súlyos tünetek észlelése esetén az állatok életét humánus módon kioltjuk.

Az említett fájdalommodellekben az állatok nem helyettesíthetők, mivel a fájdalom komplexitását nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejttenyészetten vizsgálni, csak élő állaton. A felhasznált állatok számának csökkentése érdekében egy egyedből megpróbálunk minél több információt nyerni, azaz a funkcionális mérések végeztével szövet- és vérmintavétel és analízis is történik, a képalkotó készülékek pedig lehetővé teszik egy egyednek különböző időpontokban való vizsgálatát, a betegség lefolyásának követését.

A kísérleti állatok szenvedésének csökkentésére törekszünk olyan mérőmódszereket alkalmazásával, amelyek elég kifinomultak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával nyerjünk értékes eredményeket. A fájdalommérő tesztekben küszöb meghatározás történik, és mivel az állatok az ingert könnyen elkerülhetik, így csak küszöb közeli fájdalmat érzékelnek. Az invazív beavatkozásokat minden esetben altatott állaton végezzük. Az alkalmazott modellekben az állatok várhatóan mérsékelt fájdalomnak lesznek kitéve, azonban a kísérleteket úgy tervezzük, hogy ez csak a lehető legrövidebb ideig történjen (1-3 hetes kísérletek). Ha azonban súlyos fájdalomra utaló jeleket észlelünk, azokat az egyedeket a kísérletből azonnal kivonjuk és eutanáziában részesítjük. A táplálkozás megkönnyítése érdekében tápot és ivóvizet helyezünk az állatok ketrecébe, hogy az ízületi gyulladásban szenvedők ne terheljék feleslegesen ízületeiket ágaskodással. A kísérletek végén az állatok életét kíméletes módon oltjuk ki.

Az eredmények fontos adatokat szolgáltatnak a vegyület pontos terápiás felhasználhatóságának meghatározásához. A gyógyszerfejlesztés folyamatában ezen vizsgálatok nélkülözhetetlenek ahhoz, hogy az eredmények birtokában a vegyület embereken is kipróbálásra kerülhessen.