

A Komplex Regionális Fájdalom Szindróma (CRPS) mechanizmusának vizsgálata passzív transzfer-trauma egérmodelljében, a modell optimalizálása új potenciális gyógyszer-célpontok azonosítása céljából

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A Komplex Regionális Fájdalom Szindróma (Complex Regional Pain Syndrom: CRPS), olyan krónikus megbetegedés, mely a végtagokon kisebb sérülés hatására alakulhat ki. A betegek főként a folyamatos, a sérülés mértékét meghaladó, intenzív fájdalomról számolnak be. A jelenleg rendelkezésre álló terápia csekély mértékű, és az esetek nagy részében nem hatásos. Korábban igazoltuk, hogy betegség kialakulásában a vérben található ellenanyagok játszanak szerepet. Kidolgoztunk egy állatmodellt, melyben az egerek egyik talpán alátatásban kis sérülést ejtettünk, majd őket a betegekétől illetve egészséges önkéntesektől származó ellenanyagokkal kezeltük. A betegek ellenanyagaival kezelt egércsoportban kifejlődtek a CRPS-re jellemző főbb tünetek, (míg az egészségesben nem) mely ezen ellenanyagok káros szerepét erősíti. Jelen kísérleteinkben a modell továbbfejlesztésén dolgozunk, hogy alkalmassá váljon új gyógyszer-molekulák tesztelésére. Öt év alatt összesen 1296 egeret kívánunk felhasználni. A 3R szabályok figyelembe vételével kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy fájdalom kialakulása bonyolult folyamat, amelyet nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton. Projektünkben törekedünk arra, hogy minél kevesebb állatot használjunk fel a kísérletekre. Az állatokat standard körülmények közt tartjuk, és olyan mérőmódszereket választunk, amelyek elég kifinomultak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával nyerjünk értékes eredményeket. Az invazív beavatkozásokhoz minden esetben elaltatjuk az állatokat.

A kísérletek során az állatok mérsékelt fájdalomnak lesznek kitéve, azonban a kísérleteket úgy tervezzük, hogy ez minél rövidebb ideig tartson. A kísérletek végétével az állatokon eutanáziát alkalmazunk.

Jelen kísérleteinkben tervezzük továbbá i; nagyobb mennyiségű és koncentráltabb ellenanyag adását hosszabb időn keresztül, annak kiderítésére, hogy a kialakuló tünetek nagyobb mértékűek, illetve hosszabban tartóak lesznek-e. ii; Megvizsgáljuk, hogy a gyulladáskeltő anyagok talpba adása elegendő-e a betegség patomechanizmusainak beindításához. Ezek tisztázásával a kidolgozott modell jobban követi az emberi megbetegedés jellegzetességeit (több évig fennálló folyamatos fájdalom). iii; Megvizsgáljuk, hogy az ellenanyagok mely mechanizmusok révén fejtik ki hatásukat az egerekben. iv; Teszteljük a modell érzékenységét a rendelkezésre álló gyulladáscsökkentő gyógyszerek segítségével, így a modell alkalmassá válik új típusú gyógyszerjelöltek vizsgálatára. Kapott eredmények nagymértékben hozzájárulnak a CRPS kezelés új lehetőségeinek feltárásához.

1. A 3R szabályok figyelembe vételével kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy fájdalom kialakulása bonyolult folyamat, amelyet nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton. Projektünkben törekedünk arra, hogy minél kevesebb állatot használjunk fel a kísérletekre. Az állatokat standard körülmények közt tartjuk, és olyan mérőmódszereket választunk, amelyek elég kifinomultak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával nyerjünk értékes eredményeket. Az állatok szenvedésének minimalizálására törekszünk a fájdalom vizsgálatok során. A fájdalom küszöb vizsgálatok során az állat a fájdalmas stimulust könnyen elkerülheti, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomigert érzékel. A termális fájdalomküszöbök mérése során az első elhárító reakció megjelenése után azonnal eltávolítjuk az állatot a lapról, hogy minimális fájdalomstimulusnak legyen kitéve. A lábduzzadás vizsgálata során az állat hátsó lábát a bokaizületig belemerítjük a folyadékot tartalmazó tartályba, és a kiszorított folyadék térfogatát jegezzük le. Ez a vizsgálat inkább kellemetlen, de nem fájdalmas, csupán másodpercig tart.

2. A képkötés vizsgálatokat és az invazív beavatkozásokat altatott állaton fogjuk végezni. A kontrasztanyagok beadása előtt az állatokat ketamine-xylazinnal elaltatjuk (100/10 mg/kg i.p.). A vizsgálat után az állatokat a teljes ébredésig melegítő alá helyezzük és monitorozzuk életfunkcióikat.