

## **A Src-like adaptor (SLAP) fehérjék szerepének vizsgálata rheumatoid arthritis patomechanizmusában**

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Kutatócsoportunk egy olyan fehérje (Src-like adaptor fehérje - SLAP) funkcióját vizsgálja gyulladós kórképek kísérletes egérmodelljeiben, amelynek központi szerepét elsőként kutatócsoportunk írta le, azonban a gyulladás kialakulásában játszott pontos funkciója mindeztáig ismeretlen. Kísérleteinkben két, humán ízületi gyulladásos egérmodellben vizsgáljuk a SLAP fehérje gyulladásban betöltött molekuláris szerepét és az egerek ízületi funkciójára kifejtett hatását. Az alkalmazandó kísérletes modellek a humán ízületi gyulladás széles körben alkalmazott egérmodelljei világszerte.

A kísérletekben felhasználni kívánt összes egyedszám: kb. 200 db. A kísérletekben a párosításhoz, illetve a megfelelő genotípusú egyedek előállításához összesen 8 tenyészállatra van szükség a kísérlet teljes időtartamára vonatkozóan, a fennmaradó egyedek célzott tenyésztéssel állítjuk elő a finomítás és redukció 3R elveket alkalmazva a kísérletek során. A helyettesítés elvét jelen kísérleteinkben nem tudjuk alkalmazni, mert a vizsgálni kívánt hatás szisztémás, így magára az emberi betegségre vonatkozóan is csak komplex, magasabb rendű szervezetben tapasztalt hatások alapján vonhatunk le következtetéseket.

Az összesen 19 elvégzendő kísérlet nagy részét a tenyésztési lépések teszik ki. Két kulcsfontosságú kísérlet azonban a „súlyos” kategóriába esik. Ezek során az állatokban ízületi gyulladás alakul ki. A kísérlet lényegét tekintve kulcsfontosságú a gyulladás kialakulása az állatokban, amely a gyulladással járó humán kórképekben zajló folyamatokat modellezi. Mivel az ízületgyulladásnak kitett állatokban a kórkép több hétig is fennáll ezen egyedek kezelése, vizsgálata során fokozott körültekintéssel járunk el. Speciális tökéletesítési módszereket alkalmazunk, úgymint a mélyalmos tartás, a takarmány és ivóvíz könnyű megközelíthetősége, a kíméletes kézbevitel. A klinikai tüneteiket (bokák vastagodása, a mozgás csökkenése, az ízületi struktúra és funkció károsodása és fogyás) speciális, napi állategészségügyi vizsgálaton alapuló, szigorú pontrendszer szerint értékeljük. Pontos megállapítjuk azt a károsodási szintet, aminek már nem tesszük ki az állatokat. A kísérlet lebonyolításakor az EU irányelvekben lefektetett maximális mértékben igyekszünk átvenni és alkalmazni.

A gyulladás – a kísérletek szempontjából elfogadható mértékű – kialakulását követően véglegesen elaltatjuk, tenyésztésükre nem kerül sor. Az összes egyéb kísérlet „enyhe” besorolású, amelyben az állatokat életük során tűszúrásnak megfelelő fájdalmak érik (pl.: a genotípus meghatározás során a farokvénából történő vérvétel, vagy a nőstények termékenységeinek növelése érdekében alkalmazott hormoninjekciók). Ezekre a beavatkozásokra azért van szükség, hogy az állatok pontos genetikai hátterének ismeretével és a nőstények ellésenkénti utódszámának növelésével elkerülhessük az állatok ismételt felhasználását és a finomítás és csökkentés elvét alkalmazva maximális pontossággal, célzottan állíthassuk elő a kísérletekhez szükséges egérpopulációt. Az állatok egy része a hordozott genetikai módosítás következtében ízületi gyulladásra fogékony, amelyet teljes mértékben meg lehet akadályozni az általunk alkalmazott kezeléssel. Az ilyen genetikailag módosított állatoknál a tenyésztés során, vagy a kísérletekben való felhasználásukig folyamatosan gyógyszeres kezelést alkalmazunk, ezért ízületgyulladásból adódó klinikai tüneteik, illetve fájdalmaik addig nincsenek.

A SLAP fehérjék azon túlmenően, hogy a gyulladással járó humán betegségekben központi szerepet játszhatnak, fontosak lehetnek a betegség előrejelzésében és annak súlyosságának megítélésében is. Mennyiségük informatív lehet az egyes biológiai terápiákra adott klinikai válasz kimenetelét illetően. Szerepük tisztázása hozzájárulhat a betegségek terápiáinak hatékonyságához, ami rendkívül fontos, mivel mindmáig nem létezik oki kezelés ezekben a kórképekben. Úgy véljük, hogy az alkalmazott módszerek esetén az okozott fájdalom mértéke nem haladja meg a kísérletek által kapott eredmények társadalmi hasznosságával indokolható mértéket.