

A dimetil-triszulfid, a TRPA1 receptor és a szomatosztatin sst4 receptor szerepének vizsgálata neuropátiás fájdalom és reumatoid arthritisz állatmodelljeiben

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A fájdalomérzést közvetítő idegrendszeri elemek sérülése cukorbetegség, alkoholizmus, vagy fizikai sérülés miatt kóros, úgynevezett neuropátiás fájdalmat idézhet elő, melynek kezelésére jelenleg kevés eszköz áll rendelkezésre. A krónikus többüzleti gyulladás viszonylag gyakori megbetegedés, amely rokkantsághoz vezethet. Kezelésére számos gyógyszer áll rendelkezésre, ám ezek elviselhetetlen mellékhatásokat okozhatnak. A közelmúltban az Amerikai Egyesült Államokban szabadalmaztattak egy kéntartalmú hatóanyagot, a dimetil-triszulfidot (DMTS) a fentiektől teljesen eltérő felhasználásra. Korábbi tudományos eredmények alapján nyomós okunk van feltételezni, hogy ez a vegyület az érző idegek egy részére hatva azokból fájdalomcsillapító és gyulladást gátló anyagot szabadít fel. Ez az anyag jótékony hatású lehet a fent említett kóros neuropátiás fájdalomban és krónikus többüzleti gyulladásban. Kísérleteink során szeretnénk megvizsgálni a DMTS hatását ezekre a folyamatokra egerekben. A 3R szabállyal kapcsolatban el kell mondanunk, hogy a fájdalom és gyulladás bonyolult folyamatok, amelyeket nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejttenyészetten vizsgálni, csak élő állaton. Törekedünk viszont arra, hogy minél kevesebb állatot használjunk fel a cél érdekében. Az állatokat nemzetközileg előírt körülmények között tartjuk, és olyan mérőmódszereket alkalmazunk, amelyek kevés állat feláldozásával számos eredményt produkálnak. A fájdalommérő tesztekben küszöb-meghatározást végzünk, amely során az állatok az inger könnyen elkerülhetik, így csak küszöb közeli fájdalmat érzékelnek. **Az állatok testsúlyát és általános állapotát a kísérletek során naponta ellenőrizzük. Amennyiben jelentős fogyást vagy szenvedést tapasztalunk, az adott állatot kíméletes eutanáziában részesítjük.** Az invazív beavatkozásokat altatott állaton fogjuk végezni. **Az altatás megfelelő mélységét a beavatkozások előtt gondosan ellenőrizzük.** A kóros neuropátiás fájdalmat úgy váltjuk ki az egerekben, hogy a hátsó végtagot ellátó egyik fő ideget műtéti úton részben károsítjuk. A műtétet természetesen altatásban végezzük, utána pedig 48 óráig megfelelő fájdalomcsillapítást biztosítunk. A krónikus ízületi gyulladást két különböző módszerrel idézzük elő. Az egyikben az egerek talpába és farkának tövébe erős immunválaszt, gyulladást okozó anyagot (komplett Freund adjuváns) fecskendezünk. A másikban az egereket speciálisan tenyésztett, örökletesen ízületi gyulladásban szenvedő másik egerek véréből származó szérummal kezeljük. A szérum beadása az addig egészséges állatokban hasonló ízületi gyulladást okoz, mint amiben az örökletes betegséget mutató egérfajta szenved. **Az ízületi gyulladásban szenvedő egerek ivóvizét és eledelét az állatok ketrecének aljába helyezzük (Ezek normálisan az állat feje felett található, amit az állat két hátsó lábára ágaskodva érhet el). Ilyen módon az egerek a lehető legkíméletesebben és fájdalommentesebben ihatnak és táplálkozhatnak a kísérlet során.** Két év alatt összesen 320 egeret tervezünk felhasználni. A kísérlet első részében az állatokat 2 hétig szoktatjuk a kísérleti körülményekhez, és kontroll méréseket végzünk. A neuropátiás fájdalom, illetve az ízületi gyulladás előidézése után különböző vizsgálatokat alkalmazunk a fájdalom mérésére. A hátsó lábak nyomási fájdalomküszöbét rácsos felületen álló állatokban egy tompa fémszál segítségével detektáljuk. A fémszál egyre fokozódó erővel nyomja az egér talpát, az állat pedig elveszi a lábát, amikor az inger fájdalmassá kezd válni. A készülékről leolvasható a reakciót kiváltó nyomóerő nagysága. A mérés során az inger könnyen elkerülhető az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalominger érzékel. A kísérlet végeztével az állatok idegrendszerében meghatározzuk a fájdalomérzésben szerepet játszó területek aktivitását szövettani módszerrel. Ízületi gyulladás esetén a folyamatot a hátsó lábak megduzzadásának mérésével jellemezzük. Ezen kívül számos, a gyulladásban szerepet játszó sejtekből felszabaduló anyag mennyiségét mérjük meg a beteg végtagokban, melyek ugyancsak mutatják a folyamat súlyosságát. Eredményeink hozzájárulhatnak ahhoz, hogy az egészségügyi célra külföldön már szabadalmaztatott DMTS a kóros neuropátiás fájdalom és a krónikus többüzleti gyulladás gyógyításában is segítségünkre legyen.