

## **A kinurenin metabolikus útvonal szerepe a migrén patomechanizmusában és új terápiás perspektívák**

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az elsődleges fejfájások közé tartozó migrén az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. Tünetei súlyosságából és a rohamok gyakoriságából adódóan jelentős életminőség-romlást eredményez és a betegség okozta gazdasági veszteség is figyelemreméltó. A migrén pontos patomechanizmusa még a mai napig sem tisztázott és a jelenlegi terápiás lehetőségek sem minden esetben alkalmasak az adott beteg kezelésére. Így tehát minden olyan kutatás, ami a migrén patomechanizmusának tisztázására és új terápiás lehetőségek felkutatására irányul, napjainkban is nagy jelentőséggel bír. Az úgynevezett kinurenin metabolikus útvonal a szervezetben a triptofán lebontásának 95 %-áért felelős, amelynek fő neuroprotektív végterméke a kinurénsav (KYNA), amely egy excitatorikus aminosav receptor antagonistája. A KYNA migrénben betöltött szerepe napjainkban egyre inkább a figyelem középpontjába kerül. Az összhangban lévő állatkísérletes és humán eredmények arra engednek következtetni, hogy a kinureninek és ezeken belül a KYNA valóban szerepet játszanak a migrén patomechanizmusában és igazolják nem csak azt, hogy klinikai vonatkozásban is releváns a migrén és a kinurenin rendszer kapcsolatának vizsgálata, hanem azt is, hogy a KYNA anyagcseréjének farmakológiai befolyásolása metabolitjai vagy származékai által terápiásan alkalmazható lehet. Ugyanakkor még számos ismeretlen részlet vár tisztázásra ebben a témában is. Kísérleteinkben célul tűztük ki a migrén pathomechanizmusának jobb megismerését és új támadáspontú, a későbbiekben a terápiában is alkalmazható farmakonok hatásának elemzését. Ezért kutatásaink egyik fő iránya (a humán adatok tükrében) a nitroglicerin (NTG) szisztémás adását követően a kinurenin metabolikus útvonalban kialakuló változások feltérképezése. A NTG modell a klinikánkon már évek óta használt és jól beállított metodika, a szakirodalom alapján általánosan elfogadott és kiválóan használható a migrén patomechanizmusának tanulmányozásra és új potenciális farmakonok vizsgálatára. Valamint, tervezzük 3 db új KYNA analóg kinetikájának vizsgálatát és a kinurenin metabolikus útvonalra gyakorolt moduláló hatásuk feltérképezését. Továbbá, tervezzük ugyanennek a 3 db új KYNA analógnak a moduláló hatásának vizsgálatát a NTG-indukálta változásokra, amely analógok várhatóan a preklinikai tesztekben a kísérletes migrén lefolyását kedvezően befolyásolják (kisebb dózisban, mint a korábbi analógok) és így a későbbiekben klinikai tesztekben is vizsgálhatóak lesznek. A projektben (minimum 5 év) összesen 546 db (maximum 110 db állat/év) patkány (*Rattus norvegicus albus* SPRD törzs) felhasználását tervezzük. Az állatok helyettesítése érdekében a vizsgálni kívánt új terápiás lehetőségként felemlülő farmakonok az állatkísérletek elkezdése előtt alapos szelektáláson esnek át, így tehát csak egy kis hányadukat vizsgáljuk meg az állatokon. A felhasznált állatok számának csökkentése érdekében a kísérleteinket megelőzően egyrészt Power analízissel elemszám becslést végezzük, másrészt a szakirodalom részletes áttekintésével nagyon alaposan megtervezzük a kísérleteket (így többek között a mások által már elvégzett kísérleteket nem ismételjük meg feleslegesen) és a pontos és precíz munkavégzéssel is hozzájárulunk a túlzott mértékű állatfelhasználás elkerüléséhez. A kísérletekbe bevont állatoknál maximálisan törekszünk az állatokban esetlegesen kialakuló stressz és diszkomfortérzet csökkentésére azzal, hogy ügyelünk az állatházban a patkányok számára megfelelő körülményekfenntartására, a kísérletbe vonásuk előtt az állatokat kézhez szoktatjuk, az állatok gondozását képzett állatgondozó végzi, a laborban dolgozók megfelelő állatkísérletes gyakorlattal és/vagy képzettséggel rendelkeznek, így az állatokkal való bánásmód szakszerű és kíméletes. Továbbá kísérleteinkhez a szakirodalom által elismert, klinikánkon már évek óta

használt és jól beállított kísérleti modellt használunk, az állatok életének kioltásának módja a törvényben leírtaknak megfelel és maximálisan kíméletes és törekszünk az állatok szenvedését a minimumra szorítani az által is, hogy amennyiben a szenvedés jelei láthatóak az állaton, kivezetjük a kísérletből, azaz mélyaltatásban transzkardiálisan perfundáljuk. Ebben a projektben az állatok kísérletben történő felhasználása (stressz és diszkonfortérzet) által nagyban hozzájárulunk a migrén patomechanizmusának jobb megértéséhez és új terápiás lehetőségek kidolgozásához, amely tulajdonképpen óriási lépést és megkönnyebbülést jelent a migrénben szenvedők és így az egész emberiség gyógyítása érdekében.