

## **A zebradánió, mint a krónikus tüdőbetegség potenciális transzgenerációs modellje**

### **A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója**

A kísérlet célja, hogy a zebradánió segítségével egy új állati modellt hozzunk létre az emberi légzőszervi betegségek tanulmányozására, amivel a DNS működését befolyásoló módosítások generációk közti öröklődését is vizsgálni tudjuk. Bár a halaknak természetesen nincs tüdeje, két olyan szervük is van, ami analógiát mutat az emlős légutakkal: az úszóhólyag, melynek fejlődési eredete megegyezik a tüdőjével (mind a kettő a bél kitüremkedésével jön létre az embrionális fejlődés során), illetve a kopoltyú, amelynek felépítése és funkciója (gázcsere) megfeleltethető a tüdő szöveteivel. Mivel az utóbbi években számos olyan megfigyelés született, amelyek felvetik, hogy a dohányzásnak, illetve a dohánytermékekben jelen levő nikotinnak, nem csak a füstnek kitett személyekben lehet hatása, hanem áttételesen későbbi generációkban is, fontos megérteni, hogy milyen típusú, a szakirodalomban epigenetikai aposztrofált változások következhetnek be a nikotinkitettségek következtében. Relatív kis mérete, könnyű tarthatósága miatt a zebradánió különösen kedvelt alanya a toxikológiai vizsgálatoknak, ezért a tervezett vizsgálatokhoz is jól használható. Kísérletünk során először megvizsgálánk, hogy miként hat a nikotin a halak fejlődésére (ehhez 5 napsnál fiatalabb halakat alkalmaznánk), majd egy olyan koncentrációt kiválasztva, amelynek nincs súlyos fejlődéstani hatása, akut (pár órás) és krónikus (pár napos) kezelésnek tennénk ki halakat. Ez lesz a nikotinnal közvetlen kapcsolatba kerülő szülői generáció. A generációkon átívelő hatások azonosításához azonban ezek utódait is felhasználnánk – amelyek csak szüleik ivarsejtjein keresztül, indirekt módon kerültek a nikotinnal kapcsolatba, illetve ezek utódait is, amelyekm direkt, sem indirekt kapcsolatban nem voltak a szerrel. A nikotin génműködésre és fejlődésre gyakorolt hatását az egyes generációk halainak úszóhólyagjából, valamint kopoltyújából kivont minták vizsgálatával végeznénk a halak érzéstelenítéses túlaltatása után (amit a hatályos előírások szerint végzünk el). Hogy eredményeink szignifikánsak lehessenek, a kísérletekhez összesen megközelítőleg 275 darab halat használnánk fel (a három generációban), és minden kísérlet során kiemelten szem előtt tartanánk a mai állatkísérletekben prioritást élvező finomítás, helyettesítés, csökkentés (3R) elvét. Már a modellélőlény megválasztása is tükrözi ezt a törekvésünket, hiszen hatályos szabályozási környezet kifejezetten előnyben részesíti, hogy az egyes gerinceseket érintő toxikológiai vizsgálatokban halakat alkalmazzunk az emlős modellek helyett (a halak kisebbek, igénytelenebbek, olcsóbban és könnyebben tarthatók). Ezen felül az ELTE állatházában rendelkezésre álló modern haltartó rendszerek használatával elkerülhető, hogy a kísérletben résztvevő állatok fölösleges stressznek legyenek kitéve – ezzel egyébként a vizsgált állatok számát is minimalizáljuk, hiszen kiküszöböljük a stressz miatti varianciát. Az eredményeinket más modellorganizmusok (pl. *ecetmuslica*) segítségével kapott eredményekkel vetnénk össze és ha megfelelő egyezést kapunk, akkor az eredményeink alapján később egy velünk kollaborációban dolgozó laborban emlős modellen (egéren) is hasonló vizsgálatokat végeznek el (itt ismét említést érdemel, hogy összességében, a halakon végzett kísérletek eredményeinek köszönhetően csökkenni fog a kísérletekhez felhasznált egerek száma, vagyis a tágabb kísérletsorozat is a 3R elv szellemében lett megtervezve).