

Elhízásban, táplálkozási rendellenességekben és a metabolikus rendszert érintő betegségekben alkalmazható gyógyszerek kutatása-fejlesztése

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az itt bemutatott kutatási program célja olyan gyógyszerek kifejlesztése, melyek segíteni tudják az elhízással küzdők testsúlycsökkenését. A program keretében futtatandó tesztek egy összefüggő, leginkább élő állatokkal dolgozó vizsgálati rendszer részei. Ennek a rendszernek az a célja, hogy megtízhatóan, de felesleges szenvedés okozása nélkül vizsgálhassuk az egyes gyógyszer jelölt molekulák testsúlycsökkentő hatékonyságát, kizárva egyúttal, hogy ez a testsúlycsökkenés mérgezésből vagy diszkomfort érzésből fakad.

Fontos tudni, hogy az elhízás a modern orvostudomány elvei szerint nem csupán egy állapot, hanem, – hasonlóan a cukorbetegséghez vagy a magas vérnyomáshoz – egy krónikus betegség. Rohamos terjedését a WHO 1997-ben világjárványnak, pandemiának nyilvánította. A WHO 2014-es adatbázisa szerint jelenleg közel 1,9 milliárd túlsúlyos és 600 millió elhízott ember él a Földön. Az elhízás a táplálékfogyasztás és az energiaháztartás módosulásával, a zsírszövet kóros mértékű felszaporodásával fémjelzett állapot, és bár kialakulása a szociális stigmatizáció miatt önmagában is okozhat pszichés zavarokat, orvosi szempontból sokkal jelentősebb a zsírtömeg növekedésével párhuzamosan jelentkező, komorbid betegségek megjelenése. Az elhízás segíti a kardiovaszkuláris zavarok, magas vérnyomás, diszlipidémia, érelmeszesedés, 2-es típusú cukorbetegség, mozgásszervi problémák, és rák kialakulását. Egészségbiztosítási költségveésre gyakorolt hatása fejlett országokban elérheti a 7%-ot (WHO fact sheet 2010). Az elhízás egyes komorbiditásai, vagy egy esetleg párhuzamosan bekövetkező baleset vagy trauma következtében egyesek az étkezés nyújtotta örömeikbe menekülnek és étel-függővé válhatnak, ahol a nagy energiatartalmú táplálék túlfogyasztása a droghasználathoz hasonló pszichés börtönbe zárja a beteget. végső soron utat nyitva a fent a halálos komorbid betegségek előtt. Az idős, meggyötört, szociálisan kiszolgáltatott emberek számára a fogyás különösen nagy nehézséget okoz, melynek egyik következménye a táplálék kiegészítőkre költött összegek nagysága. Az elhízás hagyományos gyógymódja, a diéta és testmozgás egy éven túli hatékonysága a rossz együttműködési hajlandóság és a gyakori újrahízás miatt csupán 2-20%. miközben csak néhány, kétséges hatás/melléhatás arányú gyógyszer áll a betegek rendelkezésére, a gyakran kockázatos és visszafordíthatatlan elhízás csökkentő műtétek száma pedig világszerte emelkedik. Nagy szükség van tehát új, hatékony és biztonságos elhízás csökkentő gyógyszerekre.

A gyógyszerfejlesztés hatékonyságához, sikeréhez elengedhetetlen, hogy bővítsük ismereteinket az elhízás élettanáról és ezek alapján potenciális gyógyszercélpontokat (receptorokat, enzimeket, stb.) határozzunk meg és az ezek működését befolyásoló vegyületek eredményességét kísérleti úton igazoljuk. Ismert, hogy az elhízás egyes aspektusai (pl. zsírszövetek, májsejtek metabolizmusának változásai) tanulmányozhatók *in vitro* módszerekkel is. Tény azonban, hogy a táplálékfogyasztás és energia-homeosztázis egy nem eléggé ismert, de bizonyosan sok szinten szabályozott folyamat, – s az elhízás kialakulása során e szabályozók közül több is sérül, vagy sérülhet – így a technika jelen állása szerint klinikailag releváns eredményekhez nélkülözhetetlen *in vivo* állatmodellek használata folyamatos állatkísérletes tevékenység végzése.

Az állatkísérletes tevékenység magában foglalja: Az emberi elhízáshoz minél hasonlóbb állapot előállítását (például: zsírban gazdag diéta kiváltotta elhízás "DIO állatok", elhízás-érzékeny állattörzsek használata, genetikailag vagy műtéten manipulált állatok használata) kísérleti állatokon. Az elhízás egyes aspektusainak, részjelenségeinek, vizsgálatát: pl.: táplálékfogyasztás (tápfogyasztás, táplálék-választás, íz – választás-mérés), energiaháztartás (Ide értendő: mozgékonyág, testhőmérséklet, direkt és indirekt kalorimetria); idegrendszeri és hormonális szabályozók monitorozása (elsősorban vérből), esetenként (szövetből) cukor, zsír, fehérjeszintek meghatározása, befolyásolása; elhízás-asszociált kardiovaszkuláris zavarok (szívfrekvencia, EKG, esetleg vérnyomás) vizsgálata. A táplálékfelvételt befolyásoló betegségek, elváltozások, mellékhatások vizsgálatát (kondicionált ízavertzió, kolon fogyasztás, megfigyelés saját ketrecben), e nélkül ugyanis kutatásaink fals következtetésekhez vezethetnek.

Az állatkísérletek során rutinszerűen végeznénk: Akut és szub-krónikus kezeléseket vegyi anyagokkal – farmakológiai ágensekkel (dózisok, eltérő adagolási módok használata); táplálékfelvételt befolyásoló beavatkozásokat (különleges tápok alkalmazása, táplálék-megvonás, táplálék-váltások); életvitelt befolyásoló beavatkozásokat (pl.: izolált tartás; vizsgálatok és kezelések aktív napszakban), ezen beavatkozások nem, vagy csekély mértékű fájdalommal járnak, de az állatoknak diszkomfortot, nélkülözést okozhatnak. Rutinvizsgálatainknál humane endpointokat, végpontokat alkalmazunk, egészségkárosodás veszélye esetén a házon belül található állatorvosokkal konzultálunk.

E vizsgálatokban az 5 év alatt felhasználni tervezett egerek száma 12500, a patkány ennél lényegesen alacsonyabb, csupán ötezer darab. Ezek az állatszámok természetesen erősen függhetnek a kísérleteink sikerétől és az újrafelhasználás hatékonyságától – azaz szerencsés esetben akár további csökkenés is lehetséges. Mivel meglehetősen bízunk a rágcsáló tesztek transzlációs értékében, mindössze tizenkét kutya felhasználást tervezünk.