

Evolúciósan optimalizált antibakteriális hatású foldamerek, illetve azok antibiotikumokkal való kombinációinak in vivo vizsgálata

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az antibiotikumok használatának múlt század közepe óta történt megkezdése óta hatékonyságuk folyamatosan csökken. Ez a trend az elmúlt két évtizedben még hangsúlyozottabban a figyelem középpontjába került, elsősorban a minden vagy majdnem minden antibiotikummal szemben ellenálló baktériumok megjelenése és az antibiotikumok fejlesztésének hiánya miatt. A hiányzó fejlesztés hátterében számos ok áll, az egyik igen fontos, hogy az esetlegesen kifejlesztett új antibiotikummal szemben gyorsan kialakuló ellenálló képesség és az ebből következő hatástalanság miatt a rövid alkalmazhatósági időtartam alatt nem térülnek meg a kifejlesztésre fordított források. Jelen projekt egyik legfontosabb gondolata és újdonsága az, hogy az antibiotikummal szembeni ellenálló képesség kialakulását és evolúcióját figyelembe véve már a kezdeti szakaszoktól arra fókuszál, hogy olyan antibakteriális hatású szereket vagy szerkombinációkat tudjunk kifejleszteni melyekkel szemben nem vagy csak igen lassan fejlődik ki ellenálló képesség a baktériumok részéről ezért várható, hogy hosszabb távon is használható hatékony baktérium ellenes szerekhez fogunk tudni jutni amikkel a legsúlyosabb fertőzések is kezelhetők. Az eddig elvégzett kísérletek ígéretes anyagokat, illetve kombinációkat találtak azonban ezek laboratóriumi körülmények között elkülönítetten tenyésztett baktériumokon történtek. A fertőzések lefolyásának összetett mivolta miatt ezen eredmények fertőzött állatokban történő megerősítése nélkül nem lehetséges a további fejlesztés. Kísérleteinkben kizárólag egereket kívánunk alkalmazni, olyan modellekben, amelyek korábban már alkalmasnak bizonyultak fertőzés ellen használandó anyagok vizsgálatára. Kétféle modellt kívánunk alkalmazni: (i) az elsőben az egerek hasüregébe juttatunk baktériumokat, mellyel a hashártya gyulladását, illetve véráramfertőzést okozunk (ii) a második modellben teljes bőrvastagságra kiterjedő égési sérülést okozunk, melyet megfertőzünk. Ezután szoros megfigyelés mellett követjük a fertőzés lefolyását a vizsgálati anyag jelenlétében és anélkül, megfelelő kontroll (abszolút kontroll, fertőzés nélküli kezelt kontroll) alkalmazása mellett. A vizsgálat végén, előre meghatározott hat napos megfigyelés után, vérvételt követően, az egerek euthanasiájára kerül sor. Ettől eltérünk amennyiben a megfigyelési idő alatt az egerek állapota válságosra fordul, ilyenkor az állatok szenvedésének lerövidítésére az euthanasiára a tervezettnél korábban kerül sor. Vizsgálataink során törekszünk arra, hogy minimalizáljuk az állatoknak okozott szenvedést (kíméletes euthanasia, fájdalommal járó beavatkozások mellőzése) és a felhasznált állatok számát. A súlyos fájdalommal járó égési sérülés esetén szükség szerint gondoskodunk fájdalomcsillapításról, illetve az állatok elkülönítéséről. Terveink szerint a projekt teljes öt éves időtartama alatt 1850 egér kerülne bevonásra, ami kétféle modellben kilencféle kombinációs kezelés hatásának vizsgálatát tenné lehetővé négy különböző baktérium esetén. Ugyanakkor hangsúlyos célunk, hogy minél több adathoz jussunk egy állat felhasználásával, így pl. a tervezett kísérleteink a vizsgálati anyagok hatékonysága mellett információt nyújtanak azok szerkezeti sorsáról és a vérképzésre gyakorolt hatásairól is. Sajnos állatkísérleteink helyettesítése nem megoldott, elsősorban a fertőzés, az immunrendszer és a szervezet alapműködésének rendkívül sokrétű és összetett kölcsönhatásai miatt. Emiatt a vizsgálatainkból származó információk, és ezek nyérése során az állatoknak okozott ártalmak, sajnos elengedhetetlenek ahhoz, hogy az alkalmazott anyagokat és módszereket a későbbiekben humán vizsgálatokban nagyobb biztonsággal alkalmazhassuk. Tervezett vizsgálataink alaputatásnak számítanak, elsősorban azért mert fő célunk egy olyan általános antibiotikum fejlesztési módszer kidolgozása és helyességének biztosítása, mely figyelembe veszi az antibiotikum rezisztencia fejlődését. Ugyanakkor eredményeink jól felhasználhatók lehetnek a gyógyszeripar antibiotikum fejlesztései során is.