

Gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatású, továbbá immunológiai eredetű kórképekben hatékony topikálisan (lokálisan) és szisztémásan alkalmazható gyógyszerjelöltek fejlesztése

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A projekt időtartama: 5 év

Kulcsszavak: gyulladásgátlás, fájdalomcsillapítás, immunológiai kórképek, lokális kezelés, termékfejlesztés, gyógyszerfejlesztés, mellékhatás csökkentés, hatékonyság növelés

A projekt célkitűzése:

alapkutatás	nem	
transzlációs vagy alkalmazott kutatás		igen
előírt rutin vizsgálat	nem	
a természetes környezet védelme		nem
a fajok megőrzésére irányuló kutatás		nem
oktatási célból történő beavatkozás		nem
igazságügyi orvostani vizsgálat elvégzése teszi szükségessé		nem

A projekt célja, indokoltsága:

Szervezetünkben különböző károsodások hatására az immunrendszer aktiválódik és gyulladások alakulhatnak ki. A gyulladás a szervezet védekező mechanizmusának egyik alapvető eleme. Élettani jelentősége kettős: egyrészt a külső-belső károsító tényezőket kiküszöböli, ami a szervezet számára hasznos, másrészt a gyulladás során felszabaduló anyagok szövetkárosító hatásúak, fájdalmat okoznak, ezáltal az életminőséget ronthatják és súlyos esetben mozgáskorlátozottságot is eredményezhetnek. Ezért a gyulladás és a fájdalom csökkentése kiemelkedő jelentőségű.

Sajnos előfordul, hogy az immunrendszer hibás működése miatt a saját szervezet ellen fordulva hoz létre gyulladásokat, immunológiai eredetű kórképeket, autoimmun betegségeket (pl. sokízületi gyulladást).

A gyulladás- és fájdalomcsillapítás terápiájában elterjedten használják az úgynevezett „nem szteroid gyulladásgátló” gyógyszereket. Ezek a gyógyszerek azonban a – hatásmechanizmusuktól függően – súlyos mellékhatásokat okozhatnak, hiszen az általuk gátolt folyamatok a szervezet normális működést is befolyásolják. Kialakulhatnak súlyos gyomor-bélrendszeri károsodások (pl. gyomorvérzés), de szív-keringési mellékhatások is létrejöhetnek. A mellékhatások megjelenése a vegyületek dózistól, vérszintjétől, a kezelés hosszától függ.

A projekt célja, hogy olyan új gyógyszerformákat – pl. helyileg, a gyulladás helyén alkalmazható géleket, kenőcsöket – kombinációkat fejlesszünk, melyek hatékonyabban – kisebb dózisban -, kevesebb mellékhatással képesek csökkenteni a gyulladást és a fájdalmat. Mivel az új gyógyszerformák új minőséget is jelentenek a betegségek kezelésében, még nem áll rendelkezésünkre olyan tudás (pl. hatékonyság, felszívódás, vérszint), melyek ismerete a fejlesztés feltétele. Így a megfelelő betegségmodelleken el kell végezni a hatékonyságot bizonyító vizsgálatokat, vérszint méréseket és a biztonságfarmakológiai vizsgálatokat.

Mind a gyulladás, mind a fájdalomérzés komplex, magas szintű élettani folyamat, melyeket teljes egészükben csak élő szervezeteken lehet vizsgálni, az alkalmazni kívánt állatmodellek nem helyettesíthetők szövettenyészetten, illetve számítógépes modellezéssel.

Milyen előnyök származhatnak a projektből, amelyek indokoltá teszik a kísérleti állatoknak szenvedés, fájdalom vagy félelem formájában okozott ártalmat?

A projekt olyan új gyógyszerek forgalomba-hozatalához vezethet, amelyekkel a fájdalom- és gyulladáskezelés hatékonyabban, kevesebb mellékhatással valósítható meg. A mellékhatások csökkentésének nagy jelentősége van a terápiában, mivel a páciens életminősége tartósan javulhat, illetve fennmaradhat anélkül, hogy szövődmények (új betegségek) alakulnának ki, így a társadalmi-egészségügyi jelentősége is kiemelkedő.

A felhasználni kívánt állatok száma és faja:

Vizsgálatainkat kimondottan kísérleti célra tenyésztett állatokon végezzük, melyeket hivatalos, engedéllyel rendelkező beszállítótól szerzünk be.

4-6000 egér, 1-2000 patkány évente, a projekt 5 éves periódusa alatt.

A projekt kapcsán mi történik az állatokkal, mik a várható mellékhatások, mi a kísérletek súlyossági besorolása és mi az állatok sorsa a kísérlet befejezése után?

A projekt célja új gyógyszerek fejlesztése a fájdalom- és gyulladáscsökkentés területén, így az alkalmazott állatmodellekben elkerülhetetlen, hogy az állatok enyhe vagy mérsékelt, átmeneti fájdalmat éljenek meg. A vizsgálatok természete miatt a fájdalom gyógyszeres csillapítására nincs lehetőség, mivel a vizsgálatok célja éppen a vizsgált gyógyszerjelölt fájdalom- és gyulladáscsillapító hatásának kimutatása. Ugyanakkor cél, hogy az állatok a lehető legkisebb kellemetlenséget és fájdalmat éljék át a lehető legrövidebb ideig. A gyulladás kialakítása gyulladáskeltő beadásával vagy külsőleges kezeléssel történik, és a gyógyszerjelölt hatékonyságát a gyulladás- és fájdalomcsillapítás mérésével lehet igazolni. A kísérletek többségének súlyossági besorolása enyhe vagy mérsékelt szintű.

A sokizületi gyulladás állatkísérletes modellje a humán betegséget leginkább tükrözi, súlyossági besorolása – betegségnek megfelelően – súlyos.

A kísérleteket úgy tervezzük, hogy azok a lehető legrövidebb ideig tartsanak, a gyulladás- és fájdalomcsillapítás mérését követően az állatok életét kíméletesen kioltjuk, ha szükséges vér és szövettani vizsgálatokat végzünk.

3R elvének alkalmazása

1. Helyettesítés

Az élő állatokon végzett vizsgálatokat, számos in vitro (nem élő szervezetben folytatott) vizsgálat előzi meg (stabilitási, oldódási, felszívódási stb. vizsgálatok). Ezek során választjuk ki azokat a gyógyszerjelölteket, kezelési módokat, összetételt, amelyek a legnagyobb valószínűséggel hozzák létre az általunk kedvezőnek ítélt hatást. Így a lehető legkevesebb gyógyszerjelölttel végzünk élő állaton vizsgálatokat.

2. Csökkentés

A kísérleti csoportok egyedszámát a lehető legkisebb értékben határozzuk meg úgy, hogy a kísérlet még értékelhető, hatóságilag elfogatható eredményt hozzon, és az alkalmazott statisztikai módszerrel értékelhető lehessen.

3. Finomítás

A vizsgálatokat csak megfelelő képzettségű és gyakorlati tudású személy végezheti. A vizsgálatot megelőző időszakban az állatokat gyakran vesszük kézbe, ezzel szoktatjuk őket a kezelések alkalmával megvalósuló helyzetekhez, ami segít kísérlettel kapcsolatban jelentkező stressz csökkentéséhez. Minthogy a kísérletek során az állatokat fájdalom érheti, mindennapi gondozásuk során nagy figyelmet fordítunk arra, hogy életminőségük a lehető legkevésbé romoljon. Ezt puha alomanyag, fészeképítő anyag, valamint környezetgazdagító tárgyak elhelyezésével törekszünk elérni. Az állatok általános állapotát minden nap ellenőrizzük, a vizsgálathoz tartozó kezeléseket mindig nagy óvatossággal, a lehető legkevesebb fájdalmat, stresszt okozva végezzük. A kísérleti cél elérésekor az állatok életét kíméletesen, a törvényi előírásoknak megfelelő módon oltjuk ki.