

## Kombinált neuroprotekción eljárások globális ischemia modelleken

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A Magyarországon és világszerte egyaránt vezető halálökként szereplő agyi érkatasztrófák (ischemiás stroke) kezelése még napjainkban is megoldatlan probléma. A hazánkban mintegy 14 ezer életet követelő betegséggel szemben a klinikusok eszköztárában egyetlen metodika áll rendelkezésre, ez azonban az esetek csupán 3-9%-ánál alkalmazható, ezért rendkívül fontos, hogy alternatív stratégiákat dolgozzunk ki, melyek a fellépő idegrendszeri károsodást képesek lehetnek mérsékelni, és később a klinikai gyakorlatban is hasznosíthatók lehetnek. Az ischemiás sérülések központi elemeként az agy legfontosabb serkentő ingerületátvivő anyaga (neurotranszmittere) túlzott mértékben, szabályozatlanul szabadul fel, amely az idegsejtek sérüléséhez, pusztuláshoz, tehát idegi károsodáshoz vezet. Ezen károsító folyamat kivédése ígéretes alternatívát nyújthat a betegség kezelésére. Az ischemiához, vagyis az agyi vérellátás elégtelenségéhez köthető betegségeken kívül egyéb pathológiás folyamatokban - köztük a migrénben is - központi szerepet játszik a fent említett folyamat. A migrén a teljes lakosság mintegy 16%-át érintő vezető egészségügyi probléma. Amennyiben ezt a túlzott mértékű serkentő neurotranszmitter felszabadulást megfelelő hatóanyagok segítségével (pl. kinurénsavval) meggátoljuk vagy csökkentjük, kivédhetjük, illetve mérsékelhetjük az idegszövet károsodását. Az idegrendszert érintő megbetegedések másik fontos jellemvonása az idegsejtek energiaháztartásának felborulása, mellyel szemben megoldást jelenthet a szervezetben természetes módon is előforduló acetil-L-karnitin, mely a sejtek energiatermelésének fokozásához járulhat hozzá. Mivel a kinurénsav és az acetil-L-karnitin egyaránt rendkívül ígéretes megoldást jelenthet az idegrendszert érintő betegségek során fellépő idegszöveti károsodások kivédésére, ezért munkánk során célul tűztük ki ezen hatóanyagok vizsgálatát két neurodegeneratív betegséggel szemben. A hatóanyagokat patkányokon végzett kísérletekben vizsgálánk zavart szenvedett agyi vérátáramlással, valamint a migrénnel szemben egyaránt. Az agyi vérellátás elégtelenségét egy olyan modellben vizsgálánk (2VO), melyben az agyat vérrel ellátó két fő eret finom mozdulatokkal, a szövetek felsértését minimalizálva tompán kipreparáljuk, majd rövid időre (30 perc) elzárjuk. Így az érelmeszesedéshez hasonló, csökkent vérátáramlásos állapotot idézhetünk elő. Ezen mérsékelt besorolású beavatkozást a legnagyobb szakértelemmel végezzük, maximális ügyelve az állatok fájdalmának és szenvedésének elkerülésére, csökkentésére. A műtét során az altatás mellett figyelmet fordítunk a lokális érzéstelenítésre, valamint a későbbi fertőzések elkerülésére is (a műtét és a sebzárás során fertőtlenítés és antibiotikum használata). A lábadozás alatt is körültekintően járunk el, és megfelelő fájdalomcsillapításban részesítjük az állatokat. A migrén modellezése (CSD-modell) akut (néhány órás) kísérletben történik, ahol az állatokat folyamatos altatásban tartva vizsgáljuk az agyi aktivitásukat. A kísérletek során az altatást követően különös figyelmet fordítunk az egyidejű lokális érzéstelenítésre, valamint a megfelelő fertőtlenítésre is. Mély altatásban végezzük el az elektrofiziológiai mérésekhez szükséges preparációt: a fejbőr eltávolítását követően egy fogászati fűró segítségével több ponton megnyitjuk a koponyát, így szabaddá téve az agyfelszínt a mérőelektródák felhelyezéséhez, valamint a CSD hullámok kialakításához. A kinurénsavat és az acetil-L-karnitint nem csak önmagukban, de kombinált kezelésként is alkalmaznánk a protektív hatás fokozása érdekében. A hatóanyagok több modellben való vizsgálatával részletesebb képet szereténk nyerni azok hatásmechanizmusáról, élettani hatásairól. A kísérletekhez megfelelő elemszámbeccsléssel (a 3R irányelvek "csökkentés" pontjának figyelembevételével) 387 állatban állapítottuk meg a szükséges

elemszámot. Munkánk során elsődleges szempont az állatok jólétének biztosítása, az ideális környezet és körülmények megteremtése és fenntartása. A kísérleteket a legnagyobb szakértelemmel és odafigyeléssel végezzük a kíméletesség és az állatok szenvedésének csökkentése érdekében. A "finomítás" értelmében mind az állatok tartása során biztosítjuk a megfelelő körülményeket (környezetgazdagítás, kézhez szoktatás), mind pedig a kísérletben szereplő, műtéten átesett állatok állapotára fokozottan odafigyelünk (életjelenségeik, állapotuk monitorozása, megfelelő fájdalomcsillapítás). Mindezen gondos odafigyeléssel igyekszünk a felhasznált állatok számát a legkisebbre szorítani, az esetleges elhullásokat elkerülni. A kísérletek tervezése és kivitelezése során a 3R irányelvet szigorúan figyelembe véve, a "helyettesítés" elvét követve egy alternatív modellt (OGD) alkalmazunk, ugyanis a teljes agyi ischémiát nem közvetlenül az állatokon, hanem a belőlük nyert agyszeleteken végezzük. Ezen kísérletekben egy állatból több agyszeletet készítünk és végzünk rajtuk vizsgálatokat, ezáltal igyekszünk maximális információt nyerni a lehető legkevesebb állatból. Túlélő kísérletek esetén amennyiben valamely kísérleti állat szenvedése túlzott mértékű lenne, abban az esetben az állat életét túlaltatással kioltjuk (a kitűzött terminálási időpont előtt). Habár ezen vizsgálatok az állatok esetleges szenvedésével, valamint életük kioltásával járnak, mégis nagy lépést jelenthetnek több, idegrendszeret érintő súlyos megbetegedés kezelésében, gyógyításában. A kísérletsorozatban tesztelni kívánt hatóanyagok korábbi tanulmányokban, előkísérletekben már ígéretesnek bizonyultak, ezért további vizsgálatuk elengedhetetlen fontosságú, hiszen ezek által közelebb kerülhetünk az esetleges klinikai alkalmazásokhoz, mely több, vezető egészségügyi probléma esetén nyújthat megoldást a páciensek számára.