

Magatartás-farmakológiai vizsgálatok operáns táplálékfelvételi tesztben főemlősökben

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az elhízás a világ lakosságának egészségügyi állapotát befolyásoló egyik legjelentősebb tényező. A túlsúlyos emberek életében bizonyítottan jelentős egészségügyi kockázatot jelent az elhízás. Nagymértékben növeli például a cukorbetegség, a szív és érrendszeri megbetegedések, vagy az idegrendszer leépülésével járó betegségek előfordulásának valószínűségét. A WHO adatai szerint a világ felnőtt populációjának több mint a harmada tekinthető túlsúlyosnak. Az elhízott populáció aránya az elmúlt három évtizedben a duplájára nőtt. A fejlett országok felnőtt populációját tekintve extrém mértékű, progresszív módon növekvő előfordulás tapasztalható. A túlsúlyos és elhízott emberek száma a fejlett országokban öt évenként megduplázódik. A jelentős egészségügyi hatás és az előfordulás gyakoriságának növekedése következtében az életmódváltás mellett szükségessé vált a probléma gyógyszeres kezelési módjának kifejlesztése is. Az elhízás csökkentésének befolyásolása alapvetően a táplálékfelvétel mérséklésével és a metabolikus anyagcsere intenzitásának fokozásával érhető el. A legtöbb ismert testsúlycsökkentő a humán alkalmazás során súlyos mellékhatásokat mutatott, így szükségessé vált újabb gyógyszerjelölt vegyületek kifejlesztése. A kísérletes vizsgálatok esetén azonban jelentős eltérés mutatkozik a rágcsálókban kapott eredmények és a humán eredmények között. A klinikai gyógyszerfejlesztés kockázati tényezőinek csökkentése érdekében a fejlesztés utolsó fázisában szükségessé válik a gyógyszerjelölt vegyületek kívánt hatásának az emberhez közel álló főemlős modellen történő előzetes vizsgálata. A fő támadáspont egyértelműen az élvezeti jellegű túlfogyasztás csökkentése. Vizsgálatainkban hím rhesus makákókat használunk, vizsgálati csoportonként 5 állatot, összesen maximum 15 állatot. A mérésekre egy külön laboratóriumban elhelyezett, zárt, szellőztetett és megfelelő világítással ellátott teszt apparátusokban kerül sor. Az állatok számára a tesztek időtartama alatt korlátozás nélküli friss ivóvíz-fogyasztás biztosított.

Táplálékfelvételi vizsgálataink során az állatok egy jelzőfény megjelenését követően pedálynomásra megerősítésként táplálékjutalmat kapnak. A táplálékfelvétel mennyiségi és minőségi paramétereit analizáljuk, ezzel következtetünk a háttérben zajló idegrendszeri szabályozó folyamatokra. Az állatok táplálékfelvételének változását, ezzel a tesztcsomag további használhatóságát, ismert étvágmódosító gyógyszeres kezelésekkel ellenőrizzük. Az általunk főemlősökön beállítani kívánt táplálékfelvételi tesztben végül új gyógyszerjelölt vegyületek preklinikai vizsgálatát is elvégezzük ipari partnerek bevonásával.

A kutatás során az alapvető állatjóléti szabályok (ún. 3R szabályok) érvényesítésére az következők szerint törekszünk. A főemlősön végzett vizsgálatok ugyan nem helyettesíthetők sem alacsonyabb rendű emlősökkel (rágcsálók), sem számítógépes szimulációs módszerekkel, mivel a főemlősökre speciális táplálkozási szokások, és még a rágcsálóktól is sok esetben eltérő szabályozási folyamatok jellemzőek. Az elemszám csökkentésének érdekében a vizsgálatokat rágcsálókon végzett kiterjedt kutatások előzik meg. A főemlős vizsgálatok csak az előbbieik sikeressége után következnek, így csökkentve a lehető legkisebbre a kísérletbe bevont komplexebb szervezeti felépítésű főemlősök egyedszámát, ill. az ismételt vizsgálatok számát. A vizsgálatokba azokat az egyedeket választjuk be, amelyek a tanulási kritériumot legjobban teljesítik, ill. legszívesebben kooperálnak a vizsgálatok során. Az állatok egészségi állapotát, a tartási körülményeket folyamatosan monitorozzuk a vizsgálatok előtt és alatt is. A kísérleteinkben kizárólag szakképzett, tapasztalt és az állatok előzetes kondicionálásában közreműködő személyek vesznek részt, így minimalizáljuk a vizsgálatok alatti stressz-hatásokat. Az állatokat ért maximális beavatkozás mértéke nem haladja meg a tüszúrás által okozott minimális kellemetlenséget. A vizsgálni kívánt vegyületeken előzetesen kémiai laboratóriumi és állatkísérleti protokollok szerinti biztonsági vizsgálatokat is végzünk. A kísérleti vegyületekből csak olyan dózisokat kívánunk alkalmazni, melyeknél nagyságrendekkel magasabb dózisok

alkalmazására is van tapasztalat patkányokon és kutyákon egészségkárosodás jelei nélkül. Amennyiben módunk van rá, a vizsgálatokat folyamatosan értékeljük, és ha a kívánt végpontokat a tervezettnél korábban elérjük, kevesebb megtörtént mérés esetén is sikeresnek fogadjuk el a vizsgálatokat, ezzel csökkentve a vizsgálatok idejét.