

Szenzoros-immun interakciók és mechanizmusok vizsgálata endometriózis rágcsőmodelljeiben

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az endometriózis nagy betegcsoportot érintő, összetett gyulladásos betegség, amely esetében a méhet belülről borító méhnyálkahártya, mirigyek és kötőszövet a méhen kívül is megtalálható a szervezetben. A méh üregén kívül található szövet hormonokra érzékeny, követi a menstruációs ciklus során megfigyelhető változásokat, ezért vérrel telt kismencedei térfoglaló folyamatként jelenhet meg, gyakran egyszerre több helyen. Leggyakoribb tünetei a súlyos, ciklusos fájdalom, a fájdalmas vizelés, székelés és meddőség. Az endometriózis terápiája a betegség gyulladásos és hormonális vonatkozásai miatt nehéz, nagy szakmai felkészültséget igényel. Amennyiben a páciens gyermekvállalási tervei lehetővé teszik, úgy kombinált hormonális fogamzásgátló szerek folyamatos, vagy időszakos alkalmazására kerül sor. Súlyosabb összenövések vagy gyógyszerterápiás sikertelenség esetén műtéti megoldás javasolt. A sebészeti beavatkozások általános kockázatain felül megemlítendő, hogy az operált betegek egy részében a műtéti hegekben is megjelenhet az elváltozás. A Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) és Vanilloid 1 (TRPV1) csatornák olyan fájdalomérző-és továbbító receptorok, melyek testszerte előfordulnak. Jelenlétük bizonyított endometriózisban, tanulmányok írták le, hogy a TRPV1 mennyisége megnő a betegségben. Az általunk kivitelezni kívánt egér és patkány endometriózis modellben komplex módon vizsgálni szeretnénk a receptorok szerepét, egyes fájdalomparamétereket, valamint a központi idegrendszerben lejátszódó változásokat is. A 3R szabályok figyelembe vételével kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy az endometriózis összetett voltából adódóan a betegséget nem lehet számítógépes modellezéssel vizsgálni, a sejtenyészet pedig önmagában nem ad elég lehetőséget az összes paraméter vizsgálatára. Projektünkben törekedünk arra, hogy a lehető legkevesebb állatot használjuk fel a kísérletekhez. Az állatokat standard körülmények között tartjuk, és olyan módszereket alkalmazunk, amelyek elég pontosak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával sok eredményt nyerjünk. Kísérleteinkben az endometriózist a saját méh egyik részének több darabban történő átvarrásával érjük el, összesen egy műtét történik. Az 5 év alatt összesen 154 patkányt és 216 egeret tervezünk felhasználni. A kísérlet elején az állatokat 2 hétig szoktatjuk a kísérleti körülményekhez és kontroll tesztek végzünk. Az endometriózis műtét altatott állatokon történik, majd 3 napos felépülési időszakot biztosítunk a viselkedés vizsgálatok előtt. Mivel a betegség kialakulása hosszan tartó folyamat ezért a műtét után különböző időtartamokra tartjuk meg az állatokat, hogy a betegség korai és késői fázisát is vizsgálhassuk. A kísérlet időtartama egereknél 1 (korai fázis) és 4 hét (késői fázis), patkányoknál 3 (korai fázis) és 8 hét (késői fázis). A műtétet követően különböző tesztekkel az állatokon fájdalomküszöbmérést és viselkedési tesztek végzünk. A mechanikai inger által kiváltott fájdalomküszöböt a hasfalon mérjük meg. Az állatokat olyan műanyag fülkébe helyezük, melynek az alja rácsos. Az állatok hasfalát alulról különböző vastagságú, tompa végű hajlékony műanyagszálakkal ingereljük, a vékonyabbtól a vastagabb felé haladva, mindaddig amíg az állat elkerülő magatartással vagy fájdalmat jelző hanggal nem válaszol. A mérés során az ingert az állat könnyen elkerülheti, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomingert érzékel. A viselkedés vizsgálatok során az állatok szorongás-szerű viselkedését vizsgáljuk, amelyet nyitott, megvilágított térben produkálnak. Az állatok viselkedését digitális kamerával vesszük fel. Az endometriózis modell beállítását követően különböző kezeléseket, gyógyszerjelölteket tesztelünk, amelyek lehetővé tehetik új fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő vegyületek alkalmazását endometriózisban. A kísérletek végeztével az állatokat kíméletesen túlaltatjuk, majd molekuláris biológiai és szövettani módszerekkel vizsgáljuk a TRPA1 és TRPV1 receptorok,

egyéb gyulladással kapcsolatos molekulák szerepét, valamint a támasztósejtek aktivációjának mértékét. Eredményeink hozzájárulhatnak az endometriózis valamint az ezzel járó fájdalom kialakulásában szerepet játszó folyamatok feltárásához, amely új gyógyszercélpontok azonosítását és új terápiás eszközök fejlesztését teszi lehetővé.