

Transzport proteinek és transzporterekkel kapcsolatos interakciók in vitro vizsgálata

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A gyógyszer mellékhatások komoly problémát jelentenek a gyógyszerterápiában és a gyógyszeriparban is. Számos gyógyszert vontak vissza a piacról a klinikai alkalmazás során kialakuló, elsősorban májkárosodást előidéző mellékhatása miatt. Egy 2004-ben, az Egyesült Államokban készített tanulmány szerint a gyógyszerfejlesztés időigényességének és költségességének egyik oka, hogy a gyógyszerjelölt molekulák több mint 20%-a a fejlesztés késői stádiumában, a klinikai fázisában esik ki nem várt toxikus mellékhatások miatt.

Ismeretes, hogy a máj sokrétű funkciójának ellátásához a (tömegének nagy részét kitevő) májsejtek mellett, a benne található egyéb sejttípusok összehangolt működése szükséges. Ennek ellenére a gyógyszerjelölt molekulák in vitro májsejtenyészetekben végzett vizsgálataihoz leggyakrabban tisztán májsejtekből álló tenyészeteket használnak. Ez az egyik lehetséges oka annak, hogy a mai napig nincs megbízható modell a humán máj-toxicitás előrejelzésére a klinikai fázist megelőző vizsgálatok során.

Figyelembe véve a különböző sejttípusok egymás működését befolyásoló hatásának jelentőségét, kutatócsoportunk kifejlesztett egy olyan in vitro májmodellt, amiben a

májsejteket együtt tenyésztjük a májban található makrofágokkal, a Kupffer sejtekkel. Kimutatták ugyanis, hogy a Kupffer sejtek nemcsak a máj működésének szabályozásában vesznek részt, hanem szerepet játszanak bizonyos gyógyszerek májkárosító mellékhatásának kialakulásában is. A Kupffer sejteknek a környezeti feltételek változására (pl. gyógyszer bekerülése a szervezetbe) adott válasza befolyásolhatja többek között a májsejtekben működő a „testidegen”, illetve az endogén anyagok felvételében és kiürítésében részt vevő „szállító” fehérjék aktivitását. Ezek hibás működése epe-pangást okozhat, ami pedig májkárosodást idéz elő. In vitro kísérleteinkben gyógyszerek és egyéb vegyületek hatását vizsgáljuk az említett „szállító” fehérjék aktivitására. A várható kölcsönhatásokat endogén szubsztrátok és specifikus gátlók felhasználásával becsljük. In vitro modellünk elősegítheti a potenciális májkárosító vegyületek kiszűrését a gyógyszerfejlesztés korai stádiumában.

Kísérleteinkhez a szükséges sejteket patkányok vagy egerek májából nyerjük. A műtét kezdetén az állatokat elaltatjuk, és mélyaltatásban maradnak végig, a maximum 30 percet igénybe vevő művelet alatt, melyet dekapitálásuk és a máj kivétele követ, így fájdalmat nem éreznek. A kísérlettervezés során mindent megteszünk azért, hogy a lehető legkevesebb, évente legfeljebb 50 állatot használjunk fel a vizsgálatainkhoz.