



Állatkísérletes Modellek A Transzlációs Fájdalomkutatáshoz

- **Nadia Soliman:** Pain Group, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, United Kingdom
- **Heike L. Rittner, MD:** Center for Interdisciplinary Pain Medicine, Dept Anesthesiology, University Hospital of Wuerzburg, Germany
- **Emily S. Sena:** Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom
- **Anke Tappe-Theodor:** Pharmacology Institute, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany

A preklinikai kutatásban állatokat használnak a fájdalom etiológiai és patofiziológiai tanulmányozására, a szignál-transzdukciós folyamatok kibontására, új célmolekulák és területek azonosítására és értékelésére, terápiás stratégiák kialakítására, és azok hatásosságának elemzésére. Az állatkísérletek biztosítják azt az előnyt, hogy az akut fájdalomban, valamint a krónikus fájdalom kialakulásában és fenntartásában lényeges faktorok szisztémásan vizsgálhatók, oki összefüggések találhatóak, melyek humán vizsgálatokban gyakran nem lehetségesek. Állatkísérletekre példa lehet a genetikai, molekuláris és a patológias fájdalomszindrómák celluláris mechanizmusainak vizsgálata [5]. A kutatók által fejlesztett olyan preklinikai állat modellek is alkalmazásra kerülnek, melyekkel értékelhető a krónikus fájdalom szenzoros és pszichológiai komplexitása. [1; 7] (1. ábra).

A fájdalom folyamatok és a lehetséges kezelések tanulmányozására kifejlesztett traumás és betegmodellek kísérletes állatokban.

A fájdalom egy multidimenzionális tapasztalat, mely betegről betegre nagymértékben különbözhet a betegség, vagy a sérülés típusa, vagy az érintett testrész alapján. Számos állatmodellt fejlesztettek ki, melyek utánozzák az akut vagy krónikus fájdalmas állapotokat. Faj, nem, kor szerint külön-

böző állatokat használnak és számos fontos körülményt vesznek figyelembe a kutatás tervezésénél. A rágcsálók használnak a leggyakrabban, mivel idegrendszerük és genetikájuk meglehetősen hasonlít az emberéhez [11]. Nagyon széles a hozzáférhető állatmodellek spektruma és ezek folyamatosan gyarapodnak és fejlődnek a klinikai igényekre válaszolva [1; 4; 7]. A modellek lehetővé teszik a neuropátiás fájdalmak hátterében álló mechanizmusok vizsgálatát, a gyulladás szerepét a fájdalommal járó betegségekben, mint az arthritis, sőt még olyan komplex fájdalomszindrómákban is, mint a fibromyalgia vagy a derékfájdalom. A **magatartásvizsgálatokat** a kísérlet kimenetelének értékelésére használják. Kategorizálhatjuk ezeket reflexes, nem reflexes, szabad-választásos teszt, illetve nem kiváltott önkéntes viselkedés vizsgálatokra, továbbá összefüggésbe hozhatjuk a fájdalom különféle szenzoros és emocionális tapasztalatainak becslésére [8; 9]. A reflexes értékeléssel a mechanikai, a termális és a hideg stimulusokra adott érzékenységet mérik. Nem reflexes elemzés olyan fizikális funkciót, pl. lokomotoros aktivitást becsül, mely összefüggésben lehet a fájdalommal. Szabad-választásos értékelést használhatunk, ha összefüggést keresünk a fájdalom és a jutalmazási folyamat között. A lakóketrec magatartás vagy önkéntes motivációs feladatok megoldása során, pl. mókuserék, a vizsgálatok bepillantást engedhetnek az állatok jólétébe.

Fontos, hogy mennyire szoros a hasonlóság az állatmodell és az emberi kórállapot között.

Az állatmodellek számos módon eltérnek a beteg által átélt klinikai képtől, mely korlátozza, hogy az állatkísérletekből nyert eredmények jól lefordíthatók legyenek. Elsőként, a fájdalmat gyakran fiatal, hím, egészséges, genetikailag hasonló állatokban vizsgálják. Ez ellentétben áll a klinikai helyzettel, melyben a fájdalom elsősorban középkorú vagy idősebb nőbetegekben jelentkezik társbetegségekkel, kombinált gyógyszeres kezeléssel és heterogén genetikai háttérrel. Másodsor, az állatok nem szimulálják elég hatékonyan a fájdalmas betegségek multidimenziós természetét, melyet komplex pszichológiai komponensek, szociális paraméterek, képzettségi szintek, és környezeti faktorok befolyásolnak. Harmadsor, az állatmodellekből hiányzik az emberi krónikus betegségek degeneratív természete, mely évek alatt progrediál, nem pedig hetek alatt, ahogy a legtöbb laboratóriumi kísérlet esetén. Végül, a fájdalmat nem lehet közvetlenül mérni állatmodellekben; a kutatóknak a pótcselekvésre kell támaszkodni, míg a beteg fájdalma az önértékelésen keresztül mérhető [10].

Az állatkísérleteket az etikai irányelveknek megfelelően kell végezni.

Egy független intézeti szakmai testület által bírált kísérleti döntéshozatal kapcsán elvárás, hogy a lehetséges fájdalomnak és az állatok által elszenvedett gyötoremnek a lehető legminimálisabbnak kell lennie, és ezt súly pontozni kell a potenciális tudományos haszonnal szemben. Az angol „3R” keret használatos, reduction, refinement, replacement+ (mérséklés, finomítás, helyettesítés), amely felbecsüli és meg is alapozza, hogy a kutatások során az állatok csak minimális károsodást szenvedjenek [6].

- A **helyettesítés** olyan technológiákra vonatkozik, melyek helyettesítik vagy elkerülik az állatok alkalmazását a kutatásban.
- A **mérséklés** a kísérletek során az állatok számának csökkentésére vonatkozik, anélkül, hogy a kísérleti célokat aláásná.
- A **finomítás** a szenvedést csökkentő módszerekre vonatkozik. Ez érvényes az állatok alkalmazásának minden szempontjára a tartástól a tudományos eljárásokig.

Az állatkísérletes kutatás tette lehetővé a transzlációt és a gyógyszerfejlesztést néhány fájdalom kórképre.

Az utóbbi években számos új gyógyszert vezettek be állatkutatásból szerzett bizonyítékok alapján. Például a calcitonin gén rokon peptidet (CGRP) 1982-ban fedezték fel [2]. A későbbi állatkísérletes tanulmányokban tisztázták szerepét a migrén alapjául szolgáló trigemino-vaszkuláris reflexben. Párhuzamos humán vizsgálatokkal kimutatták, hogy migrénes roham alatt CGRP szabadul fel a véna jugulárisban. 2018-tól a CGRP antitesteket és antagonistákat jóváhagyták a migrén prevenciójára. Másik példa az izoenzim specifikus cyclooxygenase-2 (COX-2) gátlók, a magas szintű gyulladási folyamatokkal kapcsolatos fájdalmak kezelésére [3]. A 90-es években állatmodellek segítettek az agyszöveti COX-2 azonosításában és a gyulladási válaszra adott upregulációjában. Ennek eredménye, hogy a celecoxib (COX-2 gátló) széles körben elfogadást nyert a gyulladási fájdalom kezelésében.

Néhány gyógyszer biztató eredményeket mutatott állatkísérletekben, de a faji különbségek miatt a klinikai alkalmazásban sikertelen volt. Ezt a területet külön tárgyaljuk a “Human cells and tissue in preclinical studies: the DRG” címen.

A kutatók folyamatosan dolgoznak az állatmodellek pontosságának és megbízhatóságának javításán.

A preklinikai fájdalomkutatók számára kihívás, hogy megfelelően modellezzék az állatkísérletek szempontjából a beteg fájdalom tapasztalatának komplexitását a háttérben álló mechanizmusok kutatásának és jobb megértésének érdekében. Számos technológiai előrelépést alkalmaznak a fájdalom folyamatok megértésének javítására pl. egy-sejt vizsgálatok, vagy magas felbontású in vivo képalkotás. A tudósok folyamatosan dolgoznak az állatmodellek fejlesztésén, hogy a mennél jobban előtérbe hozzák a fájdalom mögött álló betegséget és annak klinikai megjelenését. A potenciális kezeléseket szélesebb spektrumú viselkedési tesztek használatával értékelik, melyben a fájdalom kiváltotta szenzoros és pszicho-szociális változások is beletartoznak. Továbbá, a szisztémás áttekintő tanulmányok és metaanalízisek segítenek, hogy naprakész bepillantást szerezhessünk a kutatások megalapozottságáról és használhatóságáról. A jövőbeli cél a transzlációs rés bezárása, azaz az állatkísérletekben potenciálisan hatékony terápia a betegeknek is hatékony legyen.

Fordította: dr. Almási Gyula Róbert

Referenciák

[1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1242-1256.

[2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.

[3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.

[4] Henze DA, Urban MQ. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis

Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.

[5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.

[6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectations of the major research councils and charitable funding bodies. 2019.

[7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.

[8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.

[9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents--challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1881-1890.

[10] Vierck CJ, Hansson PT, Yezierski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10.

[11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R124.

Állatkísérletes modellek a transzlációs fájdalomkutatáshoz

Mi az értékük?

- A különböző fájdalom típusok etiológiai és patofiziológiai megértése
- Kezelési és terápiás célok azonosítása
- A kezelés hatásosságának és mellékhatásainak értékelése



Mi a jövő?

- A fájdalom-magatartás vizsgálati eredmények alkalmazása
- Újabb genetikai eszközök fejlesztése
- Kiterjesztése egyedi sejtes és szisztémás hálózatok elemzésére
- Folyamatos javítás az emberi betegségek utánczására

1. ábra Állatkísérletes modellek a fájdalomkutatásban. [BioRender.com](https://www.biorender.com)