

Mikrodialízis belső szervekben és tumorban

Csomaini Borbála
ZZMDFE

2020.05.04.

Mikrodialízis belső szervekben és tumorban

Bevezetés

A belső szervekben és a tumorban elvégzett mikrodialízis egy rendkívül értékes eszköz a gyógyszerkutatásban, melynek segítségével könnyen meghatározhatjuk a sejtközi állományban lévő anyagok szabad koncentrációját. Gyakran alkalmazzák egyes gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságainak mérésére, metabolitok és szerv-specifikus patológiai folyamatok vizsgálatára. A méréseket közvetlenül a célszervben végzik, így egy-egy gyógyászattal kapcsolatos feltevés már a kezdeti fázisban bizonyítható, vagy cáfolható. Emellett, a mikrodialízis lehetővé teszi egyes gyógyszerek közvetlen eljuttatását a szervekhez, tumorokhoz.

A mikrodialízis alapjai

Előnyök és hátrányok

A módszer rengeteg előnnyel rendelkezik, bármely szövetben elvégezhető, biztosítja a gyógyszerkoncentráció folyamatos időbeni monitorozását, valamint több tudományos kérdésre is választ ad. Ezek mellett gyógyszerfejlesztésre is alkalmazható. Szintén előnyös, hogy a különböző metabolitok szintjeinek változását párhuzamosan mérhetjük, ezzel figyelve egy gyógyszer hatékonyságát.

Mindezek ellenére, a belső szervekben végzett mikrodialízis számos kockázattal is jár. A szonda beültetésének jellege miatt, kísérleti célú alkalmazása csak állatokon (általában malac, patkány, tengeri malac vagy nyúl) lehetséges, egészséges önkénteseken nem. Néhány esetben ex vivo végeznek kísérletet. Ilyenkor műtét során eltávolított szervek (pl. húgyhólyag) részein hajtják végre a vizsgálatot.

Néhány szerv (pl. tüdő, máj) esetén a szondát egyszerre több, anatómiailag különböző szerkezet veszi körül (Pl. A tüdő esetében a tüdőhólyagocskák, a bennük lévő levegő, vagy az őket körülvevő folyadék.) Ekkor felmerül a kérdés, hogy pontosan melyik rész tulajdonságait méri a mikrodialízis. (Erre könnyen választ kaphatunk, ha belátjuk, hogy a diffúzió a folyadékokban megy végbe, és nem a gázokban.)

Lehetséges veszélyforrások

A szonda behelyezése egyes esetekben belső vérzést okozhat. Ilyenkor azonnal el kell távolítani, hiszen a vérből, a szonda membrán részén bejutó anyagok fals eredményhez vezethetnek. Szintén figyelniünk kell arra, hogy a vizsgált szövet megfelelően tágas legyen a teljes membrán-régió befogadására. Ha ez nem valósul meg, a mikrodialízis mérései nem csak a vizsgált szövetben mennek végbe, ez szintén félrevezető eredményt adhat.

Ha a szondát olyan szövetbe helyezzük, mely folyamatos mozgásnak vagy összehúzódásnak van kitéve, a szonda megfelelő elhelyezése és rögzítése kulcsfontosságú ahhoz, hogy elkerüljük a diszlokációt. (Pl. A szív esetében a szonda úgy lett megtervezve, hogy a szívverések során együtt mozog a szívizommal.)

Ezen nehézségek miatt, javasolt valamely orvosi képalkotó berendezés (pl. ultrahang) használata, hogy biztosítsuk a szonda pontos és helyes elhelyezését a célszervben.

A szonda tüdőbe történő beültetése egy rendkívül veszélyes, nagy odafigyelést igénylő feladat, ugyanis a rossz behelyezés akár a tüdő összeomlásához, légmellhez is vezethet.

A bélfalba ültetett szonda környékén komoly gyulladások léphetnek fel, erre egy alternatív megoldás, ha a szondát a bél üregébe helyezik.

Végezetül rendkívül fontos, hogy a szonda behelyezését steril körülmények között végezzük, így elkerülhetőek a komoly fertőzések (pl. hashártyagyulladás).

Felépítése, menete

Embereken csak akkor lehet mikrodialízist végezni, ha az adott illető műtéten esik át. Ez esetben a beavatkozás végén helyezik el a *probe*-ot a szervben. A seb összevarrása után, a *probe*-nak a testen belül, a *shaft*-nak pedig azon kívül kell elhelyezkednie. Ezáltal a szonda összeköttetésbe kerül a perfúziós pumpával, illetve a kísérleti fázis végén könnyen és biztonságosan eltávolítható.

Szövettől függően több *probe* típust különböztetünk meg. Léteznek agyi, lineáris (bőrbe ültethető), flexibilis (erekbe ültethető), illetve shunt (epevezetékbe helyezhető) szondák.

Fő felhasználási területek

A mikrodialízis felhasználási területei más-más célra fókuszálnak, a célszerv funkciójától függően. A szervekben végzett mikrodialízisnek az alábbi négy fő felhasználási területét különböztetjük meg, néhány példával szemléltetve.

Anyagcsere folyamatok vizsgálata

Ide tartozik a szívinfarktus vagy szívműtét során fellépő iszkémia metabolikus folyamatainak vizsgálata (nitrogén-monoxid szintézis, glükóz, tejsav, glicerin, piroszölősav koncentráció mérése). Egy klinikai vizsgálat, melyet 30 alanyon végeztek, kimutatta, hogy az iszkémiához kapcsolódó paraméterek mérésére a mikrodialízis gyors, megbízható eredményt ad. Már akkor kimutatta a tejsav/piroszölősav arány növekedését, mikor más vizsgálati technikák még nem jelezték a megszokottól eltérő működést.

Hasonló elvek alapján végeztek mérést vesetranszplantáción átesett betegeknél (ilyenkor gyakran fenáll a trombózis kialakulásának lehetősége), illetve az emésztőrendszer műtétje után (belek vérellátási zavarainak vizsgálata). Mikrodialízissel a rendellenesség kialakulásának már a korai szakaszában megfigyelhető glükóz szint csökkenése, illetve a tejsav/piroszölősav arányának és a glicerin szintjének növekedése.

Szerv-specifikus élettani és kórélettani folyamatok megismerése

Mikrodialízissel effektíven vizsgálhatjuk különböző fehérjék hatását a szívre (Pl. A mátrix metalloproteináz (MMP) hozzájárul a szív méretének, alakjának, fel-

építésének változásához.)

Vesében végzett mikrodialízis során a cukorbetegséggel, vagy a veseelégtelenséggel kapcsolatban is végezhetünk megfigyeléseket.

Női ivarszerveken vizsgálhatjuk a tüszőérést vagy a beágyazódást elősegítő faktorokat a terhesség korai szakaszában.

A méhösszehúzódnak rendellenességeit is figyelhetjük mikrodialízissel, ennek során nitrogén monoxid hatását mérjük, illetve az endokrin és parakrin jelátvitelt. Kísérleti állatokban mikrodialízissel összehasonlították a mukociliáris transzportot, cisztás fibrózissal rendelkező és nem rendelkező egyedeknél.

Farmatokinetikai vizsgálatok

Mikrodialízis segítségével összehasonlíthatjuk különböző gyógyszerek hatását a miokardiális hidroxilcsoport keletkezésére vérellátási zavarok során.

Ha az antimikrobiális ágensek behatolnak a tüdőbe, a teljes antibiotikum terápia kudarcot vallhat, így nagy az érdeklődés az alsó légutak megbetegedésén alapuló antibiotikumok farmakokinetikája iránt. Amikor párhuzamosan mérték az antibiotikum koncentrációt ugyanazon tüdőgyulladásos tüdőben, a két szonda által mért eredmények lényegesen eltértek. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy a fertőzött tüdő nem homogén, a szövetben található koncentrációk változását sok más tényező is befolyásolja.

Az antibiotikum koncentrációt a légcsőben is érdemes mérni, hiszen az itt letelepedő baktériumok komoly légúti megbetegedéseket okozhatnak. Patkányokon végzett mikrodialízis alapján belátható, hogy az antibiotikumok magas koncentrációja gátolja a baktériumok letapadását a légcső nyálkahártyájára.

Gyógyszerek szervekhez és tumorokhoz való közvetlen eljuttatása

Mikrodialízis felhasználásával neurotranszmittereket juttathatunk különböző célszervekhez. (pl. szívizom, prosztata) Hasonló elven működnek az antitumor gyógyszerekhez kapcsolódó, mikrodialízist felhasználó kutatások.

Egyéb felhasználási módok

Különböző sebészeti (pl. májműtét) és aneszteziológiai módszerek összehasonlítása és értékelése, májtranszplantáció módszereinek vizsgálata, fejlesztése mikrodialízissel.

Tumor

A daganatos megbetegedések napjaink egyik leggyakoribb halálozási oka. Az ezekkel kapcsolatos kutatások emiatt még fontosabbá váltak. Az általános onkológiai vizsgálatok a rákellenes gyógyszerek és metabolitjaik koncentrációját mérik, korrelálva azok hatékonyságával, illetve toxicitásával. A kemoterápia sikeressége szorosan összefügg a tumorsejtek elleni gyógyszerek megfelelő adagolásával. A plazmabeli gyógyszerkoncentráció eltér az extracelluláristól, így

ott nem tudunk megfelelő számításokat végezni a kemoterápia hatásáról. Egyes anyagok tumorba való közvetlen bejuttatása meglehetősen nehéz feladatnak bizonyul. Az antitumor gyógyszereknek csak a nem kötő része tud sikeresen átdiffundálni az érfalon, hogy eljusson a tumorsejtekhez. Mikrodialízis segítségével ez a (nem kötő) mennyiség meghatározható, így hasznos eszköznek bizonyul a farmakokinetikai/farmakodinamikai modellezésben.

Felhasználási területek

Rákellenes gyógyszerek farmakokinetikája tömör tumorokban, illetve a központi idegrendszerben (vér-agy gát miatt), összehasonlítva a terápia sikerességével, toxicitásával.

A kemoterápia hatékonyságát és biztonságosságát befolyásoló gyógyszerek tesztelése.

Tumor fiziológiájának vizsgálata, és újabb kezelési módszerek fejlesztése.

Gyógyszerek közvetlen eljuttatása a tumorhoz.

Jövőbeni kilátások

A tudósok szerint az elkövetkező néhány évben a mikrodialízissel kapcsolatos kutatások száma nagyjából konstans marad, nem várható exponenciális ugrás. Sok alapvető anyagcsere-folyamatokkal kapcsolatos kérdésre választ kaphatunk. Nagy lépést jelentene, ha a mikrodialízis kísérleti eszközből gyógyászati rutinná nőhetné ki magát.

A gyógyszerfejlesztés területén a mikrodialízis kétség nélkül hasznos eszköznek bizonyul. Már a kutatás korai szakaszában optimalizálhatóvá tesz különböző terápiás eljárásokat, mivel a farmakokinetikai mérések közvetlen a célszervben kerülnek elvégzésre. Ezzel rengeteg időt, munkát, illetve költséget spórolhatunk. Összegezve, a szervekben és tumorban végzett mikrodialízis egy nagyon érdekes és sokszínű kutatási terület, mely hatalmas szerepet játszik a gyógyszerkutatásban, és az innovatív technológiák fejlesztésében.