

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

ANNI SUOMINEN: Nivelrikko: translationaalinen eläintutkimus jyrsijöillä - Rotille Freundin täydellisellä adjuvantilla aiheutetun nilkkanivelkivun validointi farmakologisesti ja käyttäytymistestien

Pro Gradu -tutkielma, 98 s., 1 liites.

Lääkekehitystiede

Huhtikuu 2018

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Nivelrikko on yleisin toimintakyvyttömyyttä ja nivelkipua aiheuttava liikuntaelimistön vaiva, jonka syntymekanismit ovat vielä puutteellisesti tiedossa ja hoitomahdollisuudet rajalliset. Nivelkipu on suurin nivelrikkopotilaiden elämänlaatua heikentävä oire, jonka hoitamiseen tarvitaan uusia, tehokkaampia lääkkeitä ja tutkimukseen luotettavia, vertailukelpoisia eläinmalleja. Rotalle Freundin täydellisellä adjuvantilla aiheutettua nivelkipua käytetään mallintamaan ihmisen tulehduksellista nivelkipua. Tämän tutkimusprojektin tarkoituksena oli verrata kahden eri mittausmenetelmän, CatWalk ja Incapacitance tester, kykyä havaita tätä aiheutettua kipua.

Käytetty Freundin täydellinen adjuvantti eli CFA (engl. Complete Freund's Adjuvant) on mykobakteeria (*Mycobacterium tuberculosis*) sisältävä vesi-öljysuspensio, jota käytetään yleisesti aiheuttamaan tulehdus koe-eläimille. Tässä tutkimusprojektissa CFA ruiskutettiin rotan vasemman takajalan nilkkanivelen sisälle (= i.a. CFA rottamalli), jonka seurauksena rotille aiheutui niveltulehdus ja nivelrikkoa mallintava tila sekä siitä aiheutuvaa kipua. Tulehduskivun farmakologista lievittymistä mitattiin tunnettujen kipulääkkeiden, naproxenin ja pregabaliinin, avulla ja kivun spontaaniutta ja voimakkuutta arvioitiin käyttäytymistestien kävellessä (dynaaminen) ja seistessä (staattinen). Liikekipua mitattiin automatisoiduilla CatWalk XT (Noidus, Aiankomaat) laitteistolla, joka mittaa ja analysoi rotan kävelyä. Seistessä aiheutuvaa kipua arvioitiin Incapacitance tester -laitteella (Linton Instrumentation, Iso-Britannia), joka mittaa takajaloillaan seisovan rotan jalkojen välistä painonjakautumista. Farmakologista mallin validointia jatkettiin lisäksi testaamalla pre-kliinisesti kiinnostavia, kipua lievittäviä eri vaikutusmekanismeihin toimivia aineita.

CFA:lla aiheutettu toisen jalan niveltulehdus aikaansai epätasaisen painonjakautumisen takatassujen välillä, joka oli havaittavissa sekä kävellessä että seistessä ja osoitettavissa tassujen välisen painonjakautumissuhteen avulla (= weight bearing ratio). CatWalk laitteella niveltulehduksen vaikutukset kävelyyn pystyttiin lisäksi osoittamaan monien muidenkin parametrien avulla, joista kuvaavin oli "guarding index" eli kipeän tassun suojelua ja kompensointia muiden tassujen avulla kuvaava indeksi. Hoito naproxenilla (NSAID) auttoi osittain palauttamaan CFA:n aiheuttamat ongelmat, mutta neuropaattisen kivun lääkitsemiseen käytetty pregabaliini ei. Myöskään muut testatut farmakologiset yhdisteet eivät näyttäneet selviä parantavia vaikutuksia.

Tutkimusprojektin tulosten perusteella voidaan sanoa i.a. CFA rottamallin olevan tehokas nilkan tulehduksellisen nivelkivun mallintamisessa. Farmakologisesti se todistettiin osoittamalla tulehduskipulääkkeen toimivuus ja hermokipulääkkeen toimimattomuus, sekä toiminnallisesti objektiivisten ja hyvin toistettavissa olevien dynaamisen ja staattisen käyttäytymistestien avulla. Lisäksi malli on hyvin vertailukelpoinen kliiniseen potilastutkimukseen, sillä validoinnissa käytetyt lääkeaineet ovat kliinisessä käytössä ja kivun testaus rotilla tehtiin kuten potilailla: kipua mitattiin sekä seistessä että kävellessä.

Asiasanat: CFA, i.a. = intra-articular, käyttäytymistesti, farmakologinen aine, NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug