

**Animal models of human atherosclerosis**

Literature Review

A. Bersényi\*  
K. Fodor  
G. Korsós  
S. Gy. Fekete*Állatorvostudományi Egyetem  
Állattenyésztési, Takarmányozástani és  
Laborállat-tudományi Tanszék,  
Laborállat-tudományi és  
Állatvédelmi Osztály  
H-1078 Budapest, István u. 2.*

\*e-mail: Bersenyi.Andras@univet.hu

# Az emberi érlelmeszesedés (atherosclerosis) állati modelljei Irodalmi összefoglaló

**Bersényi András\*, Fodor Kinga, Korsós Gabriella, Fekete Sándor György****ÖSSZEFOGLALÁS**

Az érlelmeszesedés vezető szerepet játszik a különféle szív- és érrendszeri megbetegedések között. A szerzők bemutatják az emberi érlelmeszesedés állati modelljeit, azok előnyeit, ill. hátrányait. A rágcsáló- és nyúlmodelleket széles körben alkalmazzák, annak ellenére, hogy ezekben az állatfajokban nehezen, csak nagy zsír-és koleszterintartalmú takarmány etetésére, ill. genetikai beavatkozásokra alakul ki a megbetegedés. A nagyállatmodellek (elsősorban a sertés) előnyösebbek, ugyanis jobban tükrözik az emberekben megfigyelt elváltozásokat, és bennük spontán is kifejlődhet a kórkép. Jelenleg a sertés tűnik a legmegfelelőbbnek az érlelmeszesedés folyamatának tanulmányozására.

**SUMMARY**

Atherosclerosis is the leading underlying cause of different human cardiovascular diseases, including coronary syndromes, stroke and peripheral artery disease. The authors introduced the animal models for the study of human atherosclerosis. Both their advantageous and disadvantageous features have been described. Rodent and rabbit models, despite the obvious species-related differences, have been extensively used in atherosclerosis research. Most of small-animal models are particularly resistant to the development of hypercholesterolemia and atherosclerosis unless they are given a high-fat, high cholesterol diet or undergo genetic manipulation. Moreover, their plasma lipid profile is markedly different from that of humans as most of the cholesterol is transported in HDL and they do not have cholesterol-ester transport protein (CETP). In the commonly used mice and rat strains (C57BL/6, BALB/c and Sprague-Dawley, Wistar) the development of diet-induced atherosclerosis can be observed. The atherosclerotic lesions, however, are mainly detected in the arterial root and consist of macrophage foam cells and cholesterol crystals with little amount of smooth cells, resembling an early fatty-streak stage. Unlike other rodents, hamster and guinea pig carry most of their plasma cholesterol in the form of LDL and they also have CETP, making them a suitable model to study lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Large-animal models such as pigs have the advantage of being more comparable to humans, particularly because of their susceptibility to develop spontaneously atherosclerosis. Older pigs (over 6 month) should be used to obtain atherosclerotic models of higher human resemblance, but their management is expensive. To date, considering all models, the porcine model is one of the most useful ones related to blood and atherosclerotic vessel mechanisms.

**LABORÁLLAT**

A fejlett országokban az érlelmeszesedés az alapja az emberi halálozási arány fő okát adó szív- és érrendszeri betegségeknek. Míg a XX. század elején a szív- és érrendszeri betegségek az összes halálozás kevesebb, mint 10%-át adták, addig napjainkban az iparilag fejlett országokban arányuk eléri az 50%-ot. Magyarországon a halálozások több mint a felének (54%) a hátterében szív- és érrendszeri megbetegedések állnak. A magyar nők fiatalabb korokban nagyobb valószínűséggel hunynak el szív- és érrendszeri megbetegedésben, mint a férfiak. Európai Unió viszonylatban viszont a férfiak háromszor gyakrabban halnak meg szív- és érrendszeri betegségekben, mint a nők (5, 30). Ennek tükrében nem meglepő, hogy napjainkban egyre intenzívebb tudományos munka folyik a betegség még pontosabb megismerése, megelőzése és gyógykezelése érdekében. Ezeket a kísérleteket számos modellállat segíti (9, 14, 20). Összeállítá-sunkban az egyes állati modellek előnyeit, ill. hátrányait igyekszünk bemutatni.

**A fejlett országokban az érlelmeszesedés az alapja az emberi halálozási arány fő okát adó szív- és érrendszeri betegségeknek**

## KICSI VAGY NAGY: FONTOS-E A MÉRET?

**Rágcsálókban nem alakul ki könnyen érlelmeszesedés**

A rágcsálókat és a nyulakat széles körben használják az érlelmeszesedés kutatásában. Ennek okai a kis költségek, a könnyű elérhetőség, az enyhébb etikai vonatkozások (vö. főemlősök). Előnyös továbbá a kis méretük, amely lehetővé teszi, hogy a megfelelő statisztikai próba elvégzéséhez kellő számú egyedet lehessen kísérletbe bevonni. A kisállatmodellek előnye még a jól ismert genetikai hátterük, a megfelelő transzgenikus állatok megléte. Meg kell jegyezni azonban, hogy a rágcsálókban nem alakul ki könnyen érlelmeszesedés, hacsak nincsenek kitéve zsíros és koleszterinben gazdag takarmányozásnak, ill. különféle genetikai beavatkozásnak. Ennek az az oka, hogy a zsírsavanyagcseréjük jelentősen különbözik az emberétől: a koleszterin többsége a szervezetükben HDL formájában kering (11). A nagyállati (pl. sertés) modellek előnye, hogy könnyebben alakul ki bennük érlelmeszesedés és így jobban hasonlítanak az emberhez, bár nem azonos bennük a koleszterin az emberével. Nagyobb méretük lehetővé teszi a koszorús artériák vizsgálatát is, a kisebb modellekben viszont csak az aorta elváltozásai követhetők nyomon. Nem lehet figyelem kívül hagyni, hogy az, ami a nagyállatmodellek hátránya, az a kisebbek előnye (3, 8, 25).

**A nagyállati modellek előnye, hogy könnyebben alakul ki bennük az elváltozás**

## ÉRELMESESEDÉS (ATHEROSCLEROSIS)

Az érlelmeszesedés a leggyakoribb oka a különféle szív- és érrendszeri megbetegedéseknek (pl. koszorúér szindróma, stroke, a perifériás artériák elváltozásai). Az ember vérében található koleszterin részben a táplálékból, részben *de novo* szintézisből származik. A szabályozás fő eleme a vérbeli LDL-nek receptor-mediált endocitózissal való „megtisztítása”. Izotópos vizsgálatok szerint a teljes számú receptorral rendelkező egyedekben az LDL biológiai felezési ideje 2,5 nap. Az öröklötten kevesebb receptorral rendelkezőkben 4,5 nap, a receptormentes *familialis dyslipidaemiás* emberekben 7 nap. A gyógykezelés a bélbeli koleszterin megkötésén, ill. a *de novo* szintézis gátlásán alapszik (11).

**Az érlelmeszesedés egy gyulladással eredetű betegség, amely során az artériák belső falában zsír és koleszterin rakódik le**

Az érlelmeszesedés egy gyulladással eredetű betegség, amely során az artériák belső falában (*intima*) egyre fokozottabb mértékben zsír és koleszterin rakódik le (24). Az érlelmeszesedés első lépéseként az *endotheliumot* károsító tényezők hatására az érfal áteresztő képessége megnő és különböző plazmaösszetevők, elsősorban lipoproteinek a *subendothelialis* térbe jutnak (1. ábra). A kialakult ún. zsíros csíkok (*fatty streaks*) főleg koleszterinben gazdag macrophagokat, kis mennyiségben lymphocytákat és myointimalis sejteket tartalmaznak. Ahhoz, hogy a macrophagok által felvett koleszterin (LDL) kialakítsa az ún. habos sejteket, az LDL bizonyos átalakuláson megy keresztül az erek falában. Ezek a válto-

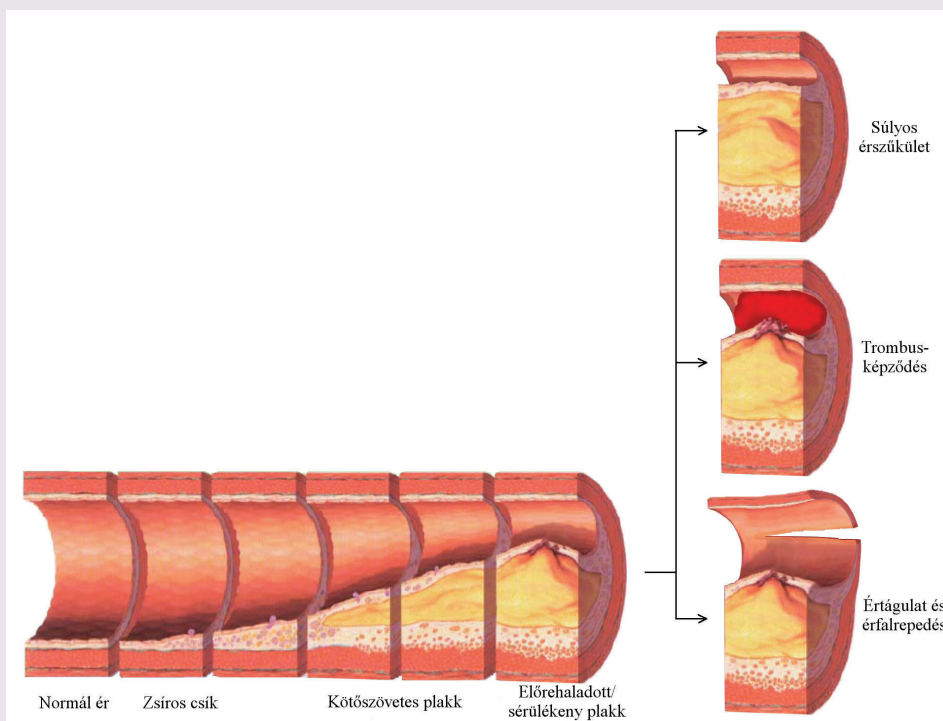
zások (peroxidáció) hozzájárulnak a gyulladásos folyamatokhoz és a zsíros sejtek képződéséhez. Az oxidált LDL, többek között, gátolja a nitrogén-oxid (NO), egy érlemezsedés elleni, értágító hatású mediátor képződését is (18).

**1. ÁBRA.** Az érlemezsedés és érelváltozásai (29)

**FIGURE 1.** Complications of atherosclerosis (29)

Clockwise: Normal vessel, Fatty streak, Fibro plaque, Advanced/vulnerable plaque

from above: Critical stenosis, Superimposed thrombus, Aneurism & rupture



**A folyamat előrehaladtával az ér szűkülete vérellátási zavart okoz, a plakk repedése pedig elindítja a trombusképződést**

A folyamat előrehaladtával a habos sejtek száma nő. Az érfal átteresztő képességének fokozódásában különféle mediátorok és az endothel szerkezeti és működésbeli változásai döntőek. A továbbiakban egyre több sejt vándorol az érfalba, a simaizomsejtek fokozott kollagéneképzése és a lipiddús makrofágok egy részének apoptotikus sejtpusztulása figyelhető meg, ami az ún. kötőszöveti (fibrózus) sapka kialakulásához vezet. A lumen megtartására az ér kitágul, fala elvékonyodik, de az ér lumene nem szűkül jelentősen. A plakk növekedésével az ér szűkülete vérellátási zavart (*ischaemia*) okoz, a plakk repedése pedig elindítja a trombusképződést, ami súlyos szervi elégtelenséghez vezethet (4, 6, 15, 21).

Már 1908-ban sikerült nyúlban állati fehérjében (főként kazeinban) gazdag táp etetésével érlemezsedést, az aortafal elváltozásait kiváltani. Ezt követően számos más állatfaj (egér, patkány, tengerimalac, hörcsög, sertés, kutya és NHP = nem emberszabású főemlős [non human primate]) is szerepelt kísérleti modellként, hozzájárulva az erek elzáródását okozó plakkok kialakulásának, fejlődésének megértéséhez. Annak ellenére, hogy ezek a modellek jelentősen különböznek egymástól és vannak előnyös, ill. kevésbé előnyös tulajdonságaik, egy dologban megegyeznek: az atherosclerotikus plakkok kialakulásának hátterében a vérplazma emelkedett koleszterinszintje áll (14). Mindez megfigyelhető kecskemodellek esetében is. Ha a koleszterint tojássárgája formájában etették meg a kecskével, akkor jelentősen nagyobb koleszterinszintet (LDL és VLDL) mértek a vérplazmájukban, mint amikor kristályos koleszterint adtak (23). Egészen különleges modell a *White Carneau* galamb, amelynél az érlemezsedés spontán alakul ki és a korai elváltozások a legjobban tükrözik a humán kórképet (1). Japán fűj egyes törzseiben (pl. SEA – *susceptible to experimental atherosclerosis*) is nagy koleszterintartalmú takarmányok etetésével idézhető elő érlemezsedés (22).

## KISÁLLATMODELLEK

*A nagy genetikai különbségek miatt nem mindegyik kisállatfaj ad megfelelő választ a nagy zsírtartalmú tápra*

A nagy koleszterinkoncentráció (hyperkoleszterinaemia) az egyik legfontosabb kockázati tényező az érlelmeszesedés kialakulásában. Az emberhez hasonlóan, a takarmányozás megnövelheti az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) mennyiségét bizonyos rágcsálókban (pl. hörcsög, tengerimalac) és nyúlban. A nagy koleszterintartalmú takarmányozás ezen az állatok esetében segít megismerni a betegség lefolyását és lehetővé teszi új terápiák kifejlesztését. Ugyanakkor a nagy genetikai különbségek miatt nem mindegyik kisállatfaj ad megfelelő választ a nagy zsírtartalmú tápra, ill. sok esetben egyéb káros gyulladáscsökkentő folyamatok játszódnak le. A takarmányok (pl. szója) növényi ösztrogéntartalma megzavarhatja a lipoprotein-anyagcserét (3).

## EGÉRMODELLEK

### TAKARMÁNY-KIVÁLTOTTA ÉRELMESESEDÉS

*Az egerek vérében a koleszterin HDL formában szállítódik, ezért ellenállóak az érlelmeszesedéssel szemben*

Egerekben nem alakul ki spontán érlelmeszesedés, sőt ez a faj különösen ellenálló a betegséggel szemben, mert a koleszterin a vérükben HDL formában szállítódik. A koleszterin-észtert szállító fehérje (CETP) hiányzik, ezért a plazmafahérjék szállítják a HDL-t és az egyéb lipoprotein részecskéket (LDL, VLDL stb.). Érlelmeszesedésre hajlamosító étrend (sok zsír, koleszterin, kolin) néhány beltenyészett törzs esetében (pl. C57BL/6) hyperlipidaemiához vezet és hamar atherosclerotikus elváltozásokat (ún. zsíros csíkokat) okoz. Míg egyes törzsek (pl. C3H) egyáltalán nem érzékenyek a betegségre, addig mások (pl. BALB/c) közepesen. Azokban az egerekben, amelyeknél a takarmányozással az érlelmeszesedés kiváltható, az elváltozások helye és jellege eltér az embernél tapasztalhatóktól, főleg az artériák gyökerénél mutathatók ki és jellegüket tekintve a korai ún. zsíros csíkokra emlékeztetnek, de ezek súlyossága az etetési idővel nő. Kisebb zsír- és koleszterintartalmú táp hosszabb ideig történő etetésekor kötőszövetes elváltozások fejlődnek ki, amelyek nagyban hasonlítanak az embernél tapasztalattal (3, 17).

### A GENETIKAI ANYAG MEGVÁLTOZTATÁSÁVAL KIVÁLTOTT ÉRELMESESEDÉS

Az első génkiütött (*knock-out*, KO) egértörzset, az apolipoprotein-E-KO (ApoE<sup>-/-</sup>) egeret 1992-ben hozták létre. Ezt követően számos genetikailag módosított állat született meg az érlelmeszesedés vizsgálatának modelljeként. A két leggyakrabban alkalmazott törzs az ApoE<sup>-/-</sup> és az LDL-receptor hiányos (LDLR<sup>-/-</sup>) egér, valamint ezek különböző keresztezései, beleértve olyan állatokat is, amelyek egyéb hajlamosító tényezőkkel terheltek (pl. diabétesz, magas vérnyomás) (3).

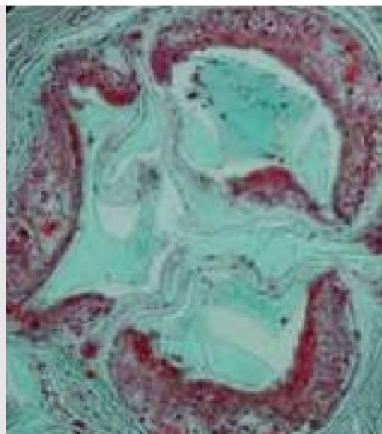
### LDL-RECEPTORHIÁNYOS EGÉR (LDLR<sup>-/-</sup>)

*LDL-receptorhiányos egértörzset nagy zsír- és/vagy koleszterintartalmú takarmánnyal etetve gyorsan, súlyos érlelmeszesedés alakul ki*

Az LDL-receptor hiánya csökkenti az LDL és a VLDL kiszűrését a vérplazmából és így a koleszterinszint mérsékelt emelkedését, majd az érlelmeszesedés lassú kialakulását okozza. Ha egy ilyen egértörzsnek nagy zsír- és/vagy koleszterintartalmú eleséget adunk, akkor a hyperkoleszterinaemia és az érlelmeszesedés elváltozásai gyorsan és súlyos formában fejlődnek ki a koszorúerekben, az aortában és az artériák gyökerén. Ezekben az elváltozásokban túlsúlyban vannak a zsírral terhelte macrophagok. Az LDLR<sup>-/-</sup> különböző keresztezéseinél (pl. leptinhiányos vagy apoB-100 transzgenikus egér) az elváltozások kialakulása sokkal gyorsabb és súlyosabb, az aortában kötőszövetes zaporodás is megjelenik (16).

### APOLIPOPROTEIN-E-HIÁNYOS EGÉR (APOE<sup>-/-</sup>)

Az ApoE-hiányos egér az ApoE gén inaktiválásával jött létre. Az ApoE egy glikoprotein, amely az összes lipoprotein alkotórésze, az LDL kivételével, amelyben



**2. ÁBRA.** Érelmeszesedés az Apolipoprotein-E-hiányos egér aortájában, Oil Red-O festés (28)

**FIGURE 2.** Atherosclerosis in aortic root of Apolipoprotein-E deficient mouse stained with oil Red O (28)

ApoB található. Az ApoE így fontos szerepet játszik a lipoproteinek anyagcseréjében, valamint ligandumja lehet a kilomikronoknak és a VLDL-receptoroknak (LDLr, LDL-lel összefüggő fehérje) egyaránt. Következésképpen, az ApoE-hiány ezeknek a koleszterinben gazdag részecskéknek a főlhalmozódásához vezet. Az ApoE-hiányos egérben így nagy az összkoleszterin- és az LDL-szint, a vérplazmában a lipoproteinek aránya pedig eltolódik a HDL formától a VLDL és a kilomikronok felé. Ezért 6–10 hetes ApoE-hiányos egerekben a kezdeti ún. zsíros csíkok gyorsan súlyosbodnak: a simaizomsejtek megszaporodnak, a fokozott kollagéneképzés következtében a kollagén- és az elasztikus rostok mennyisége is növekszik és végül komplex plakkok jönnek létre (2. ábra). ApoE-hiányos egerekben a nagy zsírtartalmú táp etetése gyorsan nagy kiterjedésű érelmeszesedést okoz a koszorúerekben (3).

### KÉTSZERESEN KO (DKO) EGÉRTÖRZSEK

Az ApoE<sup>-/-</sup> és LDLr<sup>-/-</sup> (DKO) mutáns egyedekben átlagos összetételű tápot etetve sokkal súlyosabb hyperlipidaemia és érelmeszesedés alakul ki, mint az ApoE<sup>-/-</sup>-törzsben önmagában. Az LDLr<sup>-/-</sup> és homozigóta ApoB-100/100 törzsben még normál táp is kiterjedt érelmeszesedéses elváltozást okoz. ApoE<sup>-/-</sup> és eNOS<sup>-/-</sup> törzsben az endothelialis NOS (nitrogén-oxid-szintetáz) hiánya növeli az ApoE<sup>-/-</sup> egér érzékenységét az érelmeszesedésre és kedvez az egyéb szív- és érrendszeri megbetegedéseknek, amelyek az ApoE<sup>-/-</sup> egérben nem fordulnának elő (3).

### EGYÉB TRANSZGÉNIKUS EGEREK

Az ApoE3-Leiden és az ApoE2 (Arg 112, Cys 142) törzsekben a takarmány nagy telítetett zsír- és koleszterintartalma enyhétől a súlyos atherosclerotikus elváltozásokat okoz (3).

### PATKÁNYMODELLEK

A patkány gyakorlatilag ellenálló a hyperkoleszterinaemiára és az érelmeszesedésre. Az egérhez hasonlóan az LDL-koleszterinszintje kicsi, a vérplazmában a koleszterin HDL formában található és nincs CETP. Az általában használt kültenyésztett törzsekben, mint pl. *Sprague-Dawley*, *Wistar*, a zsírban dús diéta nagy koleszterin- (1–1,5%) és kolinszinttel (0,25–0,5%) képes mind a koleszterin-, mind az LDL-mennyiségét megemelni. Ennek hátterében a máj csökkent epesavtermelése áll (amely révén a koleszterin lebontása gátlódik), ugyanakkor a vérplazma jelentős koleszterinszint-emelkedése sem idéz elő esetükben érelmeszesedési elváltozásokat, hacsak nem adagolnak pajzsmirigy-hormontermelését gátló 2-tiouracilt. Ez a módszer viszont állatvédelmi szempontból kifogásolható, hiszen hypothyreoidizmust vált ki és egészében rontja az állat egészségi állapotát, befolyásolja az alapanyagcserét, a fehérjeszintézist és egyéb hormonális folyamatokat.

A RICO (*rats with increased cholesterol*) és a JCR:LA patkánymodellekben spontán génmutáció következtében a takarmány koleszterintartalmának hatására hyperkoleszterinaemia alakul ki. Mindkét modell jól alkalmazható a különféle vegyületek, gyógyszerek (koleszterinszint-csökkentők is) tesztelésére. Ezzel szemben más törzsek esetében (pl. *Prague hereditary hypercholesterolemic*, PHHC) a hyperkoleszterinaemia poligénes elváltozás, amelynek pontos háttere nem ismert és ezek a patkányok rezisztensek az érelmeszesedésre. Az elhízás, a 2-típusú diabétesz, és a magas vérnyomás más patkánymodelljei (pl. kövér *Zucker*, SHROB = *spontaneously hypertensive obese* stb.) hyperkoleszterinaemiára hajlamosak, de érelmeszesedés nem feltétlenül fejlődik ki a szervezetükben.

**A patkány ellenálló a hyperkoleszterinaemiára és az érelmeszesedésre**

**Egyes törzsekben a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek vizsgálhatók**



Léteznek olyan transzgenikus törzsek is, amelyek több kockázati tényezőtől érintettek (pl. zsíryanycsere zavara, magas vérnyomás, elhízás, diabétesz) és mutatják az érlelmeszesedés okozta elváltozásokat a koronáriákban (pl. *Dahl* sóérzékeny magas vérnyomású Tg/H CETP/DS), ill. a mellkasi és hasi aortában (l. LDLr mutáns). Egy különleges transzgenikus patkánymodell az immunhiányos (HIV-1) állat, amelynek aortájában gyorsan kialakul az érlelmeszesedés. Így ez a törzs igen alkalmas HIV-fertőzés hatásának vizsgálatára érlelmeszesedésben, miként a HIV-fertőzéshez társuló szív- és érrendszeri elváltozások nyomon követésére is (2, 3).

## HÖRCSÖGMODELLEK

Az aranyhörcsög (*Mesocricetus auratus*) előnye, hogy szervezetében eleve kevés koleszterin szintetizálódik, ezért nem szükséges kolint adni, annak minden mellékhatásával együtt. A hörcsög jól modellezi a humán lipoprotein-anyagcserét, mert az LDL-koleszterin a fő forma, CETP-aktivitás kimutatható, miként a máj eredetű ApoB-100 és bél eredetű ApoB-48 is. A hörcsög nagyon érzékeny továbbá a telített zsírsavakra, pl. a kókuszolajra, amely gazdag laurin- (12:0) és mirisztinsavban (14:0). Kókuszolaj etetése jobban megnöveli az aortában a koleszterin lerakódását, mintha nagy koleszterintartalmú (0,15%) adagot etetünk kakaóvajjal kombinálva (palmitin-, sztearin-, olajsav, 16:0, 18:0, 18:1). A takarmány fehérjetartalma is befolyással van az LDL mennyiségére és az érlelmeszesedés súlyosságára: a kazein és a laktalbumin jobban megemeli a hörcsögben a koleszterinszintet, mint a szójafehérje (3, 7, 10).

**A hörcsög jól modellezi a humán lipoprotein-anyagcserét és nagyon érzékeny a telített zsírsavakra**

## TENGERIMALAC-MODELLEK

Más rágcsálókkal szemben a tengerimalac (*Cavia porcellus*) vérében elsősorban LDL-koleszterin kering és van CETP is, ráadásul a vérplazma zsíroszszetétéle hasonló az emberéhez, így a lipoprotein-anyagcseré és az érlelmeszesedés jó modellállata. Tengerimalacban nagy koleszterintartalmú (0,3%) takarmány hosszú ideig (legalább 12 hét) történő etetése vezethet ateroszklerotikus elváltozásokhoz. A tengerimalac érzékeny a takarmány zsírsavösszetételének változására is. Például a fejadag nagy telített zsírsavtartalma (80%, pálmamagolaj) jobban megnöveli az összkoleszterin- és LDL-szintet, mint az, amelyikben kevesebb a telített zsír (50%, pálmaolaj, faggyú). Megjegyzendő, hogy a takarmányában lévő szénhidrát és zsír aránya szintén hatással van az érlelmeszesedés kialakulására. Nagy koleszterintartalmú (0,25%) táp nagy szénhidrát- (energia 42%-a) és közepesen nagy zsírtartalommal (az energia 35%-a) párosulva gyorsabban kialakítja az elváltozásokat, mint a kis szénhidrát- (az energia 11%-a), de nagy zsírkonzentrációjú (azenergia 55%-a) keverék (3, 13, 27).

**A tengerimalac a lipoprotein-anyagcseré és az érlelmeszesedés jó modellállata**

## NYÚLMODELLEK

Az érlelmeszesedés tanulmányozásában a házinyúl (*Oryctolagus cuniculus*) volt az első állatmodell (1908) és azóta is széles körben használják erre a célra is. Jóllehet, a betegség spontán nem alakul ki benne, de a takarmánnyal fölvetett koleszterin (0,5–4%) néhány napos etetése már hajlamosítja az érlelmeszesedésre (11). A nyúl szervezetében ugyanis a koleszterin fölhalmozódik és hyperkoleszterinaemiát okoz, mert a kiválasztása eközben nem fokozódik (12, 14). Nyulakban az érlelmeszesedés kifejlődése a takarmány koleszterintartalmától és az etetés hosszától függ. Koleszterinben gazdag táp (> 2%) rövid ideig (8–16 hét) történő etetésekor gyorsan jelennek meg az ún. zsíros

**Az érlelmeszesedés tanulmányozásában a házinyúl volt az első állatmodell és azóta is széles körben használják**

**A plakkok jelentősen különböznek a humán elváltozásoktól, mert zsír- és macrophagtartalmuk sokkal nagyobb**

sejtekben gazdag macrophagok az aortaívben és a mellkasi aortában, valamint kisebb mértékben a hasi aortában. Ezek a plakkok jelentősen különböznek a humán elváltozásoktól, mert zsír- és macrophagtartalmuk sokkal nagyobb. Ezekben a kísérletekben a súlyos májelváltozások következtében sok állat pusztul el. Ezzel szemben, hosszabb ideig (9 hónap) tartó kisebb koleszterinbevitel eredményeként az elváltozások simaizomsejtekben gazdagok (3).

Az Újzélandi fehér nyulak egyik hyperlipaemiás beltenyésztett mutáns törzse a WHHL nyúl (*Watanabe heritable hyperlipidemic*, 1979), amelynél LDLr genetikailag csökkent működésű és a koleszterin többsége LDL formában található. Fiatal WHHL nyulakban hyperkoleszterinaemia, az aortában érelmeszesedés és az ujjak ízületeiben xanthomák figyelhetőek meg (11, 26). Egy másik spontán mutáns törzs az ún. *St. Thomas Rabbit* (1987), amely homozigóta recesszív egyedeinél a VLDL, az IDL és az LDL egyaránt emelkedett és még átlagos tápon tartva is megbetegszenek (12). Emellett kb. még 20 transzgén nyúlmodell is létezik: pl. az ApoB-100 mutánsban az elváltozások súlyosabbak és nagyobb bennük a plazma koleszterinszintje is, mint a vad típusok esetében.

## NAGYÁLLATMODELLEK

### NEM EMBERSZABÁSÚ FŐEMLŐSÖK (NHP)

A nem emberszabásúak és az ember közti hasonlóság okán föltételezhetjük, hogy ezek a modellek sokkal alkalmasabbak a különféle szív- és érrendszeri betegségek tanulmányozására. Az első publikáció 1965-ből származik, amelyben az érelmeszesedés vizsgálatát majmokban végezték. Napjainkban is az örökletes LDL-receptorhiány okozta érelmeszesedéshez makákó (rhesus) majmokat használnak. A főemlősök használata a kipusztulásuk veszélye, gazdasági-, és etikai megfontolások miatt megkérdőjelezhető, ráadásul nagy gyakorlatot és speciális szakismeretet, bánásmódot igényel a velük való munka. Ezek a szempontok vezettek más, könnyebben hozzáférhető, olcsóbb nagyállatmodellekhez, mint pl. a sertés, amely viszonylag jól mutatja a humán érelmeszesedés és trombózis elváltozásait (3).

### SERTÉSMODELLEK

Sertésben az érelmeszesedés, a rágcsálókkal szemben, elég lassan és spontán módon alakul ki, akár normál táp etetésekor is kifejlődhet. A közepesen súlyos elváltozások először a koszorúartériákban alakulnak ki és ezek elhelyezkedése, valamint összetétele (zsír, fibrinogén, simaizomsejtek, macrophagok) olyan, mint ember esetében. A sertések emberhez hasonló lipoprotein-anyagcseréje segít megértetni a fent említett hasonlóságokat. Sertésben nagy zsírtartalmú takarmányozással is kiváltható a betegség, a plazma koleszterinszint-emelkedésének mértéke azonos az emberéhez. Nagy koleszterintartalmú táp 50 napos etetését követően hamar kifejlődnek az elváltozások (zsíros csíkok) a hasi aortában és kisebb számban a koronáriákban. Ezek az elváltozások is hasonló képet mutatnak, mint az emberben. Amennyiben ezekben a kísérletekben fiatal állatokat használnak, nem lesznek olyan súlyosak a kialakult elváltozások és tünetek, mint emberben a hosszú évek alatt kifejlődöttben. Ezért idősebb (> 6 hónap) sertések kísérletbe állítása javasolt. Sertésben, ellentétben más állati modellekkel, a koszorúerek beszűkülése (amely kiváltható ballonteknikával, takarmányozással) hasonló, mint ember esetében (3, 8).

A testméretből adódó problémák (pl. tartás, kezelés) megelőzésére a törpesertések szerepe fokozódik a hosszabb időtartamú kísérletekben: kisebb a méretük és a növekedési erélyük, amit egész életük során megőriznek. Ezek

**Az örökletes LDL-receptorhiány okozta érelmeszesedés tanulmányozásához makákókat használnak**

**Sertésben az érelmeszesedés lassan és spontán módon alakul ki, akár normál táp etetésekor is**

**A törpesertések szerepe fokozódik a hosszabb időtartamú kísérletekben**

a fajták/törzsek (> 40) tanulékonyak, könnyen kezelhetők, így alkalmasabbak a kutatási feladatokra. Hátrányuk, hogy nem beltenyésztett állatok, genetikai hátterük ezáltal nem egységes.

#### KUTYAMODELLEK

A kutya a patkányhoz hasonlóan nem alkalmas modellje az érlelmeszesedésnek, mert nagy koleszterinadagok felvételekor spontán nem alakul ki bennük a betegség, bár kísérletesen kiváltható emelkedett zsír- és koleszterinkoncentrációjú, valamint esszenciális zsírsavakban hiányos takarmányozással (19). A koszorúerekben képződött plakkok sérülése eredményezi kutyákban a trombózt, amelynek következtében heveny koszorúér szindróma (ACS) és ischaemiás hirtelen szívhalál állhat be.

#### MEGVITATÁS

A trombózis tanulmányozásában jól működő modellek: a patkány, a nyúl, a kutya, a sertés, a majom, kevésbé alkalmasak viszont az egér, a hörcsög, a tengerimalac és a macska. A sertés és a majom a két legmegfelelőbb modellállat, jobbak, mint a patkány, a nyúl vagy a kutya. Ennek okai a következőkben foglalhatók össze. A rágcsálók használata a trombózis modellezésében a nyilvánvaló faji különbségek ellenére jelentős. Egyrésztől számos olyan beavatkozás (pl. fotokémiai, elektromos, mechanikai, lézer vagy kémiai) elvégezhető rajtuk, amivel trombózis kiváltható. Másrészt a rágcsálómodellek számos kedvező immunológia választ mutatnak (pl. monoclonalis antitestek). Nagyszámú genetikailag módosított törzs áll rendelkezésre, amelyek a koleszterin-anyagcsere és a vérlemezkék működésének jól meghatározott hibájával rendelkeznek, lehetővé téve az érlelmeszesedés és a trombózis kórfejlődésének jobb megismerését. A rágcsálók ugyanakkor csak microvascularis modelljei a trombózisnak, ezért ki kell egészíteni a vizsgálatokat ún. macrovascularis modellekkel is, amelyekben az erek jellege jobban hasonlít az emberi koszorúerekre és az agyi artériákra. A nagyállatmodellek jobban mutatják a vérrögök kialakulást, amelyek olyan szövődményekhez vezethetnek, mint a szívinfarktus és a stroke. Egérben a vérlemezkék száma kb. négyszerese az emberének, de térfogatuk csak a fele. Ezek a tulajdonságok is hozzájárulnak ahhoz, hogy – szemben a nagyállatmodellekkel – a rágcsálókat nem használják elterjedten a trombózis megelőzésére és kezelésére alkalmas készítmények tesztelésére. A nyilvánvaló etikai szempontok miatt a főemlősök használata erősen korlátozott a klinikai vizsgálatokat megelőzően (3).

#### A JÖVŐ

A rágcsáló- és a nagyállatmodellek igazolják szükségességüket, mivel ezek az *in vivo* modellek megerősítik a korábbiakban *in vitro* körülmények között felállított elméleteket, ill. a kapott eredményeket. Az évtizedek során elvégzett tudományos munkákból kiderül, hogy csak egyféle természetes modellje az emberi érrendszeri megbetegedéseknek nem létezik. A különféle genetikai beavatkozások, a transzgenikus állatok segítenek megérteni a gének működését és új lehetőséget jelentenek az érrendszeri megbetegedések megelőzésében és kezelésében. A nagyállati modellek bár költségesebbek és nehezkesebbek, mégis megfelelőbbek az érlelmeszesedés és a trombózis vizsgálatára, mint a kisállatmodellek. Napjainkban figyelembe véve az összes modellállatot, a sertés az egyik legalkalmasabb faj az emberi érlelmeszesedés folyamatának és a vérrögképződésnek a nyomon követésére, szem előtt tartva az „ideális” állatmodell iránti igényt.

*Kutyában nagy koleszterinadagok felvételekor sem alakul ki a betegség*

*A sertés és a majom a két legmegfelelőbb modellállat, jobbak, mint a patkány, a nyúl vagy a kutya*

*Csak egyféle természetes modellje az emberi érrendszeri megbetegedéseknek nem létezik*

*A nagyállati modellek megfelelőbbek az érlelmeszesedés és a trombózis vizsgálatára*



## IRODALOM

1. ANDERSON, J. L. – SMITH, S. C. – TAYLOR JR., R. L.: The pigeon (*Columba livia*) model of spontaneous atherosclerosis. *Poult. Sci.*, 2014. 93. 2691–2699.
2. ASAHINA, M. – MASHIMO, T. et al.: Hypercholesterolemia and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor mutant rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012. 418. 553–538.
3. BADIMON, L. – CASANI, L. – VILAHUR, G.: Models for the study of atherosclerosis and thrombosis. In: CONN, P. M. (ed.): *Animal models for the study of human disease*. Elsevier. Amsterdam, 2013. 221–238.
4. BARTLEY, J. C.: Lipid metabolism and its diseases. In: KANEKO, J. J. (ed.): *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic Press. NY–London, 1989. 106–141.
5. BREITENBACH Z. – SZABÓ SZ. SZ. – KISBENEDEK A. G. – FÜGE K. – MAKAI A. – FIGLER M.: A study of the cardiovascular risks based on nutritional and anthropometric data. *Proc. 21. World Congress of Clinical Nutrition*, Budapest, October 6–8, 2017. 111.
6. BROWN, M. S. – KOVANEN, P. T. – GOLDSTEIN, J. L.: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 1981. 212. 628–638.
7. CAROLL, K. K. – HAMILTON, R. M. G.: Effects of dietary protein and carbohydrate on plasma cholesterol levels in relation to atherosclerosis. *J. Food Sci.*, 1975. 40. 18.
8. CLARKSON, T. B. – SHIVELY, C. A. – WEINGANG, K. W.: Animal models of diet-induced atherosclerosis. In: BEYNEN, A. C. – WEST, C. E. (eds): *Use of animals models for research in human nutrition*. *Comp. Anim. Nutr.*, 1988. 56–82.
9. CONSTANTINIDES, P.: Production of experimental atherosclerosis in animals. *J. Atheroscler. Res.*, 1961. 1. 374–385.
10. DILLARD, A. – MATTHAN, N. R. – LICHTENSTEIN, A. H.: Use of hamster as a model to study diet-induced atherosclerosis. *Nutr. Metab.*, 2010. 7. 89.
11. FEKETE, S.: Animal models in experimental atherosclerosis: A critical review. *Acta Vet. Hung.*, 1993. 41. 3–9.
12. FEKETE S. GY. – KORSÓS G.: A nyúl (*Oryctolagus cuniculus*) mint kísérleti modell. Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2015. 137. 369–376.
13. FERNANDEZ, M. L. – VOLEK, J. S.: Guinea pigs: A suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation. *Nutr Metab.*, 2006. 3. 17.
14. FUSTER, J. J. – CASTILLO, A. I. et al.: Animal models of atherosclerosis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2012. 105. 1–23.
15. GRUMMER, R. R. – CAROLL, D. J.: A review of lipoprotein cholesterol metabolism: Importance to ovarian functions. *J. Anim. Sci.*, 1988. 66. 3160–3173.
16. HASTY, A. H. – SHIMANO, H. et al.: Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J. Biol. Chem.*, 2001. 276. 37402–37408.
17. JAWIEN, J. – NASTALEK, P. – KORBUS, R.: Mouse models of experimental atherosclerosis. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2004. 55. 503–517.
18. LUSIS, A. J.: Atherosclerosis. *Nature*, 2000. 14. 233–241.
19. MAHLEY, R. W. – WEISGRABER, K. H. – INNERARITY, T.: Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ. Res.*, 1974. 35. 722–733.
20. NARAYANASWAMY, M. – WRIGHT, K. C. – KANDARPA, K.: Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2000. 11. 5–17.
21. NORUM, K. R. – BERG, T. et al.: Transport of cholesterol. *Physiol. Rev.*, 1983. 63. 1343–1408.
22. RADCLIFFE, J. D. – LIEBSCH, K. S.: Dietary induction of hypercholesterolemia and atherosclerosis in Japanese quail of strain SEA. *J. Nutr.*, 1985. 115. 1154–1161.
23. RICHARD, M. J. – DAVIS, L. D. – JACOBSON, N. L.: The domestic goat: A useful model to determine effects of diet and exercise on cholesterol accumulation in the body. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1990. 95A. 275–280.
24. ROSS, R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999. 340. 115–126.
25. VILAHUR, G. – PADRO, T. – BADIMON, L.: Atherosclerosis and thrombosis: insights from large animal models. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011. 1–12.
26. WATANABE, Y.: Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). *Atherosclerosis*, 1980. 36. 261–268.
27. YE, P. – CHEAN, I. K. – HALLIWELL, B.: High fat diets and pathology in guinea pig. Atherosclerosis or liver damage? *Biochim. Biophys. Acta*, 2013. 355–364.
28. <https://Atherosclerosis susceptibility genes in the mouse>
29. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Late\\_complications\\_of\\_atherosclerosis.PNG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Late_complications_of_atherosclerosis.PNG)
30. <https://medifilter.hu/2017/03/16/sziv-es-errendszeri/>

Közlésre ér.: 2017. nov. 2.