

Netehniskais kopsavilkums

Projekta nosaukums	Efektīvu pret-epilepsijas aģentu izpēte <i>in vivo</i> modeļos
Projekta ilgums (gados)	5 gadi
Pētījuma atslēgas vārdi (max 5 -6 vārdi)	Jaunas zāles, epilepsija, terapija, <i>in vivo</i> eksperimenti
Projekta mērķi(s) (atzīmēt atbilstošos)	<input type="checkbox"/> Fundamentālie, jeb pamatpētījumi <input checked="" type="checkbox"/> Praktisks vai lietišķs pētījums, kura nolūks ir: nepieļaut, novērst, diagnosticēt vai ārstēt cilvēku un dzīvnieku vai augu slimības, veselības traucējumus vai to izraisīto ietekmi; novērtēt, noteikt, regulēt vai mainīt cilvēka, dzīvnieku vai augu fizioloģisko stāvokli; nodrošināt dzīvnieku labturību, uzlabot dzīvnieku turēšanu; <input type="checkbox"/> Zāļu, pārtikas, barības u.c. vielu vai produktu izstrāde, ražošana vai kvalitātes, efektivitātes un drošības pārbaude <input type="checkbox"/> Dabiskās vides aizsardzība cilvēka vai dzīvnieku veselības vai labklājības interesēs <input type="checkbox"/> Pētījumi, kuru nolūks ir saglabāt dzīvnieku sugu <input type="checkbox"/> Augstākā izglītība vai apmācība, kuras nolūks ir iegūt, uzturēt vai uzlabot arodprasmes <input type="checkbox"/> Tiesu medicīniskā ekspertīze
Projekta mērķa/u pamatojums, apraksts un novitāte *norāda projekta konkrēto mērķi (1-2 teikumi) * mērķi pamato ar aprakstu: aprakstot esošo situāciju, identificējot problēmu, norādot esošās situācijas nepilnības un jauna risinājuma nepieciešamību (aktualitāte risinājumam) un iekļāto risinājuma veidu. *norāda projekta novitāti	Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast jaunas vielu struktūras un ārstēšanas pieejas dažāda tipa epileptisko krampju ārstēšanai, iespējami novēršot tradicionāli novērojamās preparātu nevēlamās klīniskās blaknes, lai varētu virzīt šos savienojumus uz specifiskiem klīniskiem pētījumiem. Papildus tam ir paredzēts pētīt epileptisko krampju rašanās darbības mehānismus un noteikt galvenos biomarkierus, kas liecinātu par slimības gaitas dinamiku. Epilepsija ir hronisks smadzeņu darbības traucējums, kas ietekmē visu vecumu cilvēkus visā pasaulē. Ar epilepsiju slimo vairāk nekā 65 miljoni cilvēku visā pasaulē, un tā ir viena no visizplatītākajām neiroloģiskajām slimībām pasaulē (https://www.cureepilepsy.org/about-epilepsy/what-is-epilepsy). Saskaņā ar aplēsēm aktīvu epilepsijas slimnieku (t.i., kuriem pastāvīgi ir epileptiskas lēkmes vai ir nepieciešama ārstēšana) īpatsvars kopējā iedzīvotāju skaitā ir no 4 līdz 10 cilvēki uz katriem 1000 cilvēkiem. Savukārt atsevišķos pētījumos, kas veikti zemu un vidēju ienākumu valstīs, iegūtie rezultāti liecina, ka šis īpatsvars ir ievērojami augstāks – starp 7 un 14 uz 1000 cilvēkiem. Pasaulē epilepsija tiek diagnosticēta aptuveni 2,4 miljoniem cilvēku katru gadu. Neskatoties uz plašo pretkrampju terapijas klāstu aptiekas plauktos (~20 dažādas zāles epilepsijai), aptuveni 30 %

	<p>pacientu nenovēro uzlabojumus. Tikai pēc 2 līdz 5 gadiem ilgā ārstēšanas ar pret-epilepsijas zālēm terapiju var atcelt aptuveni 70% bērnu un 60% pieaugušo gadījumā bez turpmākiem recidīviem. Projekta novitāte ir jaunas zāļu vielas un pieeja epilepsijas ārstēšanai pacientiem, kas pašreiz nesaņem adekvātu terapiju un cieš no esošo medikamentu izraisītajām blaknēm.</p>
<p>Ieguvumi no projekta realizācijas *sagaidāmais pienesums zinātnes attīstībai, priekšrocības cilvēkiem, dzīvniekiem vai videi</p>	<p>Iegūtie rezultāti ļaus izpētīt jaunus farmakoloģiskos mehānismus un atrast jaunas potenciālās zāļu vielas epilepsijas ārstēšanai un attīstības aizkavēšanai, kā arī atrast jaunus bioķīmiskos signāļceļus, kas ir pamatā šo procesu attīstībai.</p>
<p>Projektā izmantojamo dzīvnieku suga (s) un plānotais dzīvnieku skaits. Sagaidāmais kaitējums dzīvniekiem * ar dzīvniekiem veikto manipulāciju (piem., injekcijas, ķirurģiskās procedūras) nelabvēlīgā ietekme (piem., sāpes, svara zudums, stress, izmainīta uzvedība) un prognozētā(s) smaguma pakāpe(s) * kas notiks ar dzīvniekiem, pētījumam noslēdzoties (piem., humāni eitanazēti, nodoti adopcijai)</p>	<p>Projektā paredzēts izmantot 2206 peles un 367 žurkas.</p> <p>Potenciālais kaitējums dzīvniekiem saistāms ar epileptisko krampju vienreizēju un atkārtotu izraisīšanu, un ķirurģiskām manipulācijām (telemetrijas raidītāja ievietošana zemādā un elektroencefalogrammas sensoru piestiprināšana galvaskausam). Manipulāciju prognozētā smaguma pakāpe ir smaga. Pētījumam noslēdzoties, dzīvnieki tiks humāni eitanazēti.</p>
<p>3Rs piemērošana un integrēšana pētījumā: Aizvietošana - Replacment *norādiet kādas ar dzīvniekiem nesaistītas alternatīvas ir pieejamas šajā jomā, kādas alternatīvas jūs apsvērāt un kāpēc tās nevar tikt izmantotas izvirzītā mērķa sasniegšanai</p>	<p>Lai arī pasaules zinātnē un jaunu zāļu izstrādes procesā ienāk arvien jaunas <i>in silico</i> un <i>in vitro</i> metodes, tomēr šobrīd esošo zināšanu apjoms neļauj izvairīties no izmēģinājumu dzīvnieku izmantošanas, lai pārbaudītu jaunus ķīmiskus savienojumus farmakoloģisko aktivitāšu testos, meklējot jaunas pret-epilepsijas zāles. <i>In vitro</i> un <i>in silico</i> eksperimenti pašreiz nevar pilnībā aizstāt eksperimentus ar dzīvniekiem. Dzīvā organismā pētāmais savienojums tiek pakļauts dažādu orgānu sistēmu ietekmei un arī pats ietekmē dažādas sistēmas (piemēram, gremošanas, nervu, asinsrites) un rezultātā efekts var atšķirties no iegūtajiem rezultātiem <i>in vitro</i>. Turklāt daudzu ārstniecisko vielu gadījumā to izsauktais farmakoloģiskais efekts saistāms ar proteīnu ekspresijas izmaiņām, ko nav iespējams kompleksi pētīt tikai <i>in vitro</i> modeļsistēmās. Šobrīd nav pieejamas validētas alternatīvas metodes, ar kurām varētu aizstāt šajā projektā iekļautos <i>in vivo</i> izmēģinājumus.</p>
<p>Samazinājums - Reduction Skaidrot, kā tiks ieviesta prasība par mazāko iespējamo dzīvnieku skaita izmantošanu, neietekmējot</p>	<p>Lai samazinātu izmantojamo dzīvnieku skaitu un to ciešanas, pirms <i>in vivo</i> izmēģinājumiem tiks veiktas <i>in silico</i> simulācijas, <i>in vitro</i> (šūnu kultūras) un/vai <i>ex vivo</i> modeļos:</p>

<p>pētījuma rezultātus (piem., statistiskā plānošana, izvairīšanās no procedūru dublēšanās, Pilotpētījumi, datormodelēšana, audu un orgānu koplietošana vai atkārtota izmantošana).</p>	<p>receptoru, enzīmu un jonu kanālu izolēšanas eksperimentos; šūnu organelļu izolēšanas modeļos; izolētu orgānu izmēģinājumos, lai līdz <i>in vivo</i> izmēģinājumiem nonāktu tikai paši perspektīvākie un maztoksiskākie savienojumi. Eksperimentālajos modeļos plānots izmantot minimāli nepieciešamo dzīvnieku skaitu, kas ir pietiekams objektīvu un statistiski ticamu pētījuma rezultātu iegūšanai, izmantojot statistiskā spēka analīzi (G*Power programmatūra). Lai izvairītos no datu dublēšanas, pirms projekta izstrādes, tiks izpētītas datu bāzes: Scopus, PubMed, Sciencedirect, GoogleScholar, Web of Science. Veikto eksperimentu rezultāti regulāri tiks publicēti starptautiskajos recenzētajos izdevumos, kongresos un konferencēs, lai informētu iespējami plašāku zinātnieku loku, tādējādi samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu un procedūru dublēšanu.</p>
<p><u>Pilnveide – Refinement</u> * pamatot, kādēļ konkrētā(s) dzīvnieku suga(s) un dotais modelis ir visatbilstošākais no pilnveides un mērķa sasniegšanas viedokļa * Skaidrot, kādā veidā dzīvniekiem tiks nodrošinātas mazākās iespējamās ciešanas un diskomforts, piem., pastiprināta dzīvnieku uzraudzība, pēcoperācijas aprūpe, sāpju pārvaldība, plānotās atsāpināšanas un anestēzijas metodes, dzīvnieku apmācība un aklimatizācija saistībā ar procedūrām u.c.</p>	<p>Grauzēji (peles, žurkas) ir mazākais dzīvnieks, kuros var novērot/reģistrēt krampju dažādās komponentes. Vispirms mērķsavienojumi tiks pārbaudīti tikai peļu tēviņos atšķirīgas ģenēzes krampju modeļos, perspektīvākos savienojumus pārbaudīs arī peļu mātītēs un žurkās, lai varētu spriest par savienojuma efektivitāti atkarībā no dzimuma un sugas. Savienojumiem, kas tiks, virzīti uz klīniskajiem pētījumiem, veiks elektroencefalogrammas reģistrēšanu krampju modeļos.</p> <p>Ķirurģiskām manipulācijām izmantosim inhalējamo izoflurāna narkozi. Inhalējamās narkozes priekšrocība ir viegla narkozes vadāmība, iespējams veikt sarežģītākas un ilgstošākas manipulācijas bez komplikācijām, ko dažkārt novēro <i>i.p.</i> (ketamīns/ksilazīns, pentobarbitāls) narkozes gadījumā. Atsāpināšanai dzīvniekam iemiegot s.c. skausta rajonā ievadīs tramadola šķīdumu. Nākamajā dienā pēc operācijas, lai novērtētu dzīvnieka pēc operācijas stāvokli, tiks veikts sāpju monitorings. Nepieciešamības gadījumā, tiks veikta vēl viena tramadola injekcija. Lai operācijas laikā pasargātu acis no izžūšanas, uz tām tiks aplicēts aizsargkrēms.</p>