

## Netehniskais kopsavilkums

<b>Projekta nosaukums</b>	Ģenētisko izmaiņu ietekme uz aterosklerozes attīstību
<b>Projekta ilgums</b> (gados)	3 gadi
<b>Pētījuma atslēgas vārdi</b> (max 5 -6 vārdi)	acilkarnitīni, ateroskleroze, trimetillizīna hidrokislāze, in vivo eksperimenti
<b>Projekta mērķi(s)</b> (atzīmēt atbilstošos)	<p><input checked="" type="checkbox"/> Fundamentālie, jeb pamatpētījumi</p> <p><input 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;</p> <p>novērtēt, noteikt, regulēt vai mainīt cilvēka, dzīvnieku vai augu fizioloģisko stāvokli;</p> <p>nodrošināt dzīvnieku labturību, uzlabot dzīvnieku turēšanu;</p> <p><input type="checkbox"/> Zāļu, pārtikas, barības u.c. vielu vai produktu izstrāde, ražošana vai kvalitātes, efektivitātes un drošības pārbaude</p> <p><input type="checkbox"/> Dabiskās vides aizsardzība cilvēka vai dzīvnieku veselības vai labklājības interesēs</p> <p><input type="checkbox"/> Pētījumi, kuru nolūks ir saglabāt dzīvnieku sugu</p> <p><input type="checkbox"/> Augstākā izglītība vai apmācība, kuras nolūks ir iegūt, uzturēt vai uzlabot arodprasmes</p> <p><input type="checkbox"/> Tiesu medicīniskā ekspertīze</p>
<p><b>Projekta mērķa/u pamatojums, apraksts un novitāte</b></p> <p>*norāda projekta konkrēto mērķi (1-2 teikumi)</p> <p>* mērķi pamato ar aprakstu: aprakstot esošo situāciju, identificējot problēmu, norādot esošās situācijas nepilnības un jauna risinājuma nepieciešamību (aktualitāte risinājumam) un iepiņānoto risinājuma veidu.</p> <p>*norāda projekta novitāti</p>	<p>Izmēģinājuma projekta mērķis ir radīt jaunu, unikālu ģenētiski modificētu peļu līniju, lai pētītu taukskābju metabolisma starpproduktu acilkarnitīnu ietekmi uz aterosklerozes attīstību. Iegūtie rezultāti ļaus atrast jaunus zāļu mērķus un attīstīt jaunas zāļu vielas aterosklerozes attīstībai.</p> <p>Ateroskleroze ir izplatītākā lielo un mazo artēriju hroniska slimība, kuras rezultātā asinsvados veidojas aterosklerotiskie bojājumi, kas, augot lielāki, var nosprostot asinsvadu vai plīsuma rezultātā radīt trombus, kas var nosprostot asinsvadu jebkurā citā orgānā. Abos gadījumos ateroskleroze nover pie dažādu infarktu, insulta vai gangrēnas attīstības. Pētījumu rezultāti parādījuši, ka līdz pat 40% nāves gadījumu pasaulē ir saistīti ar aterosklerozes izraisītajām kardiovaskulārajām komplikācijām, kas skarto valstu budžetiem izmaksā vairāk nekā 0.5 miljardu dolāru.</p> <p>Pašreiz pieejamā farmakoloģiskā terapija balstīta uz holesterīna un tā transportformu daudzuma samazināšanu asins plazmā. Statīnu grupas preparāti ir vieni no biežāk izrakstītajām zāļu vielām aterosklerozes attīstības aizkavēšanai, tomēr saistībā ar statīnu blakusparādībām to lietošana var būt ierobežota, kā arī statīnu terapija neizsauc bojājuma regresiju.</p>

	<p>Acilkarnitīni ir taukskābju un L-karnitīna esteri, kuru galvenā funkcija ir nodrošināt taukskābju transportu caur mitohondrija dubulto membrānu. Dažādu patoloģiju gadījumā, arī aterosklerozes, novērota acilkarnitīnu uzkrāšanās vaskulārajos audos. Pētījumu rezultāti parādījuši, ka farmakoloģiska acilkarnitīnu samazināšana aizkavē aterosklerozes attīstību. Šī pētījuma mērķis būs radīt dzīvniekus, kuru organismā būs būtiski samazināts acilkarnitīnu daudzums. Ģenētiski pārveidotu dzīvnieku radīšana ļauj izvairīties no dažādu farmakoloģisko aģentu izmantošanas, kas var ietekmēt vairākus molekulāros mērķus un radīt maldīgu priekšstatu par patieso efektā iesaistīto molekulāro mehānismu. Projekta novitāte ir unikālas ģenētiski izmanītas peļu līnijas radīšana, kas būs izmantojama jauna molekulārā signālceļa izpētē.</p>
<p><b>Ieguvumi no projekta realizācijas</b> *sagaidāmais pienesums zinātnes attīstībai, priekšrocības cilvēkiem, dzīvniekiem vai videi</p>	<p>Projekta rezultātā tiks radīta unikāla ģenētiski modificēta peļu līnija, kas pavērs iespēju pētīt taukskābju metabolisma starpproduktu nozīmi aterosklerozes attīstībā. Iegūtie rezultāti ļaus izpētīt jaunus molekulāros mehānismus un atrast jaunus zāļu mērķus aterosklerozes attīstības aizkavēšanai vai pat aterosklerotisko pangu samazināšanai un stabilizēšanai.</p>
<p><b>Projektā izmantojamo dzīvnieku suga (s) un plānotais dzīvnieku skaits. Sagaidāmais kaitējums dzīvniekiem</b> * ar dzīvniekiem veikto manipulāciju (piem., injekcijas, ķirurģiskās procedūras) nelabvēlīgā ietekme (piem., sāpes, svara zudums, stress, izmainīta uzvedība), to ilgums un prognozētā(s) smaguma pakāpe(s) * kas notiks ar dzīvniekiem, pētījumam noslēdzoties (piem., humāni eitanazēti, nodoti adopcijai)</p>	<p>Projektā paredzēts izmantot 1490 peles.</p> <p>Potenciālais kaitējums dzīvniekiem saistāms ar vienreizēju nelielu audu parauga paņemšanu no ārējās auss gliemežnīcas, lai veiktu dzīvnieku genotipēšanu, kā arī ar asins paraugu (&lt;10% no kopējā asiņu daudzuma) ņemšanu no astes vēnas pētījumam sākoties un 4 mēnešus pēc tam. Aterosklerozes attīstība un barības ar paaugstinātu tauku saturu uzņemšana papildus stresu vai diskomfortu dzīvniekiem neizraisīs.</p> <p>Izmēģinājuma noslēgumā dzīvnieki tiks humāni eitanazēti, ievadot letālu devu anestēzijas līdzekļa (nātrija pentobarbitālu).</p>
<p><b>3Rs piemērošana un integrēšana pētījumā: Aizvietošana - Replacment</b> *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>Aterosklerozes attīstība ir ilgstošs process (vairāki mēneši/gadi), kas ietver mijiedarbību starp dažādām organisma šūnām (vaskulārā endotēlija, asinsvadu gludās muskulatūras un imūnās šūnas) un orgāniem (liesa, kaulu smadzenes). Šādu komplicētu un ilgstošu procesu pagaidām nav iespējams pētīt <i>in vitro</i> un <i>ex vivo</i> sistēmās. Saistībā ar atšķirībām asinsrites sistēmā starp zīdītājiem un zemākajiem dzīvniekiem (zivīm, tārpiem un posmkājiem) nav iespējams aizstāt peles ar zemākiem dzīvniekiem</p>
<p><b>Samazinājums - Reduction</b> Skaidrot, kā tiks ieviesta prasība</p>	<p>Aterosklerozes pētījumiem plānots izmantot minimāli nepieciešamo dzīvnieku skaitu, kas ir pietiekams objektīvu</p>

<p>par mazāko iespējamo dzīvnieku skaita izmantošanu, neietekmējot pētījuma rezultātus (piem., statistiskā plānošana, izvairīšanās no procedūru dublēšanās, Pilotpētījumi, datormodelēšana, audu un orgānu koplietošana vai atkārtota izmantošana).</p>	<p>un statistiski ticamu pētījuma rezultātu iegūšanai, ņemot vērā jau publicētos pētījumus par dzīvnieku skaitu grupās līdzīgos aterosklerozes modeļos (Jawien et al., Eur J Pharmacol. 2007 un Posthuma et al., Sci Rep. 2019)</p> <p>Savukārt, lai dzīvnieku vairošanas pētījumā izmantotu minimālo iespējamo dzīvnieku skaitu, pirms pētījuma uzsākšanas tika veikti aprēķini pēc vadlīnijām ģenētisko dzīvnieku vairošanai (<a href="https://research.uci.edu/forms/docs/iacuc/JAX-breeding-strategies.pdf">https://research.uci.edu/forms/docs/iacuc/JAX-breeding-strategies.pdf</a>).</p> <p>Iegūto rezultātu dublēšanās nav iespējama, jo pētījuma rezultātā tiks radītas unikālas peļu līnijas, kas nav pieejamas citiem pētniekiem. Informācija par šādiem ģenētiski modificētiem dzīvniekiem nav atrodama zinātnisko publikāciju datu bāzēs (PubMed, Scopus), kā arī peļu datu bāzē (<a href="http://www.findmice.org/">http://www.findmice.org/</a>).</p>
<p><b><u>Pilnveide – Refinement</u></b></p> <p>*pamatot, kādēļ konkrētā(s) dzīvnieku suga(s) un dotais modelis ir visatbilstošākais no pilnveides un mērķa sasniegšanas viedokļa</p> <p>*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>Peles ir mazākais siltasiņu dzīvnieks, kuru asinsvados attīstās aterosklerotiskie bojājumi un kam ir samērā viegli veikt ģenētiskās manipulācijas. Visas manipulācijas ar dzīvniekiem veiks pieredzējuši darbinieki, kas jau pirms šī izmēģinājuma piedalījušies līdzīgos eksperimentos un praktiski pārzina izmantotās metodes. Plānots, ka dzīves laikā jaunās ģenētiskās izmaiņas dzīvniekiem neradīs sāpes vai diskomfortu, bet, neskatoties uz to, dzīvnieku veselības stāvoklis tiks apsekots katru dienu. Dzīvnieku eitanāzijai tiks izmantota pentobarbitāla pārdozēšana, kas novērsīs jebkādu sāpju jušanu izmēģinājuma noslēgumā.</p>