

NETECHNICKÉ SHRNTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Modulace centrální ghrelinové signalizace - nová naděje pro léčbu závislosti na metamfetaminu (výzkum na potkanech).

Doba trvání projektu pokusů v měsících

38

Klíčová slova

potkaní modely metamfetaminové závislosti

0

0

0

0

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Nervová soustava [PB3]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Vzrůstající počet recentních prací dokládá účast centrálního systému ghrelinu a GHS-R1A v mechanismech závislosti na některých návykových látkách, zejména alkoholu. Metamfetamin byl zatím v těchto souvislostech studován minimálně, významné publikované výsledky pochází z naší laboratoře. Zjistili jsme, že ghrelinový antagonismus významně snížil odměňovací a posilovací účinky metamfetaminu. V navrhované studii u potkanů chceme otestovat, zda předpokládaná vhodná kombinace ghrelinového antagonismu s vybranými ligandy jiných neuronálních systému by zvýšila proti-závislostní účinek ghrelinového antagonisty, což by umožnilo snížit dávky těchto potenciálních léčiv a tedy snížit výskyt nežádoucích účinků při dostatečné proti-závislostní efektivitě a navíc tlumit některé nepříjemné příznaky, jež závislost provázejí (anxieta, snížená sociabilita atp.). Metamfetamin je v ČR nejčastější problémově/injekčně užívanou drogou se závažnými zdravotními a sociálními dopady. Léčba i prevence tohoto komplexního onemocnění je pouze symptomatická a neuspokojivá.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Řešení projektu přispěje k poznání nových neurobiologických mechanismů závislosti na metamfetaminu, jejichž znalost bude využitelná v léčbě závislosti. Testované kombinace látek by v případě ověřeného proti-závislostního účinku mohly být využity v klinice a významně zlepšit úspěšnost nyní nedostatečné léčby závislosti na metamfetaminu, zejména v prevenci relapsu.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Ve čtyřech čistě behaviourálních metodách nedochází během studie u zvířat k žádným formám utrpení, budeme pouze injekčně aplikovat látky (testy v trvání 1 - 10 dní). V metodách intravenózní self-administrace (IVSA) a CNS mikrodialýza in vivo absolvují potkani chirurgický zákrok za podmínek celkové anestezie a následně podáváním analgetikem případně antibiotikem podle potřeby zabráníme případnému diskomfortu zvířat (testy v trvání 5 - 30 dní). Všechna zvířata v celé studii budeme denně kontrolovat.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

V metodách IVSA a mikrodialýza in vivo zvířata absolvují jednodenní chirurgický zákrok v celkové anestezii (katetrizace n. veny jugularis a implantace mikrodialyzační kanyly do CNS) s následným podáváním analgetika případně antibiotika podle potřeby během 2 - 5 denní rekonvalescence. Všechna zvířata v celé studii budeme denně kontrolovat

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
potkan laboratorní (Rattus norvegicus) [A2]	0	976	686	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Dospělí laboratorní potkani užití ve studii v modelech závislosti k testování potenciálního nového přístupu k léčbě závislosti (kombinace vybraných látek) budou zhruba v 67% usmrceni pro odběr mozkových struktur a následné analýzy pro doplnění dat ke zkoumané problematice. Zbytek zvířat bude také šetrně usmrcen, nelze je využít k jiným účelům.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Odpovědi na zadané výzkumné problémy nelze získat z experimentů in vitro – viz výše. Zásadním problémem závislosti jsou dramatické změny v chování a změny v chování lze modelovat pouze na celém zvířeti.				
Omezení používání zvířat				
Počty zvířat jsou plánovány v minimálním možném počtu nutném pro (neuro)behaviorální i následné molekulární pokusy. Plán našich pokusů vznikl na základě našich předchozích výsledků a na základě dat z dosud opublikované literatury. Pokusy jsou naplánovány tak, aby minimalizovali počet pokusných zvířat a zaručili validitu výsledků a tedy publikovatelnost v časopisech s IF.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
Všichni pracovníci účastníci se experimentů jsou proškoleni podle § 15 zákona č. 246/1995 Sb. na ochranu zvířat proti týrání ve znění pozdějších předpisů. Protokoly pokusů vycházejí ze zákona a vlastní dlouholeté praxe. Analgetika aplikujeme vždy v závěru katetrizace u IVSA a u implantace mikrodialyzačních vodičů v závěru operací v celkové anestezii. U mikrodialýzy se zvířata velmi rychle po operaci zotavují a v drtivé většině není třeba další aplikace analgetika. U IVSA aplikujeme analgetikum po dobu dalších zhruba 5 dní (období rekonvalescence) a v případě potřeby antibiotika. Všechna zvířata v průběhu celé studie budeme denně kontrolovat.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Pro studii zaměřené na výzkum závislostních mechanismů a testování potenciálních nových postupů k léčbě závislosti jsme zvolili dospělé potkaní samce kmene Wistar na základě našich vlastních předcházejících studií a literárních dat.