

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Vývoj metodiky genové terapie v selektovaných míšních segmentech pro ovlivnění neuropatické bolesti a svalové spasticity.

Doba trvání projektu pokusů v měsících	33
Klíčová slova	genová terapie
neuropatická bolest	spasticita
prase	0

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Nervová soustava [PB3]

0

Translační a aplikovaný výzkum: Nervové a duševní poruchy u lidí [PT24]

0

Cíle projektu pokusů

Vytvoření modelu chronické bolesti metodikou částečného ligování větví nervus ischiadicus, které inervují svaly pánevní končetiny a sledování behaviorálních motorických změn.

Aplikace vektorů AAV9-UBI (pod pia mater), které obsahují sekvenci pro GAD65 a VGAD pro ověření jak bezpečnosti, tak terapeutické účinnosti AAV9 vektorů pro budoucí použití u pacientů s chronickou neuropatickou bolestí a u pacientů se svalovou spasticitou.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Budou získána data k charakterizaci modelu chronické bolesti nebo svalové spasticity. Bude stanovena účinnost a bezpečnost AAV9 vektorů v biomedicínském modelu léčby pacientů s chronickou neuropatickou bolestí a pacientů se svalovou spasticitou.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

1. Implantace elektrod a snímačů telemetrického zařízení (EMG aktivita) – 7 až 14 dní před 2A. a 3A. bodem
2. A. Provedení mechanického nebo ischemického poškození míchy s následným vyvinutím spasticity
B. Spinální intraparenchymální nebo subpiální aplikace AAV konstruktů (po vyvinutí spasticity – individuální nedá se přesně časově stanovit) do postižených segmentů
3. A. Provedení parciální ligace sedacího nervu s následným vyvinutím neuropatické bolesti a hypersenzitivity - individuální nedá se přesně časově stanovit
B. Spinální intraparenchymální nebo subpiální aplikace AAV konstruktů (po vyvinutí neuropatické bolesti a hypersenzitivity - individuální nedá se přesně časově stanovit) do postižených segmentů
4. Krátkodobá imunosuprese zvířat po aplikaci AAV konstruktů (12-24 dnů po provedení bodů 2B a 3B)
5. Utracení zvířat celotělovou perfúzí ledovým PBS

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

Nejsou očekávány závažné nežádoucí účinky u zvířat. Navrhovaná klasifikace závažnosti pokusů je střední z důvodu chirurgického vytvoření míšního defektu nebo parciální ligace sedacího nervu v celkové anestezii. Zvířata bez větších problémů přežívají několik měsíců. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena.

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
prasata (<i>Sus scrofa domesticus</i>) [A14]	0	0	60	0

Miniaturní prase bylo zvoleno jako modelový organismus z důvodů fyziologických parametrů podobných člověku. Podobná velikost bederní a křížové míchy a z ní odstupujícího nervus ischiadicus vytváří předpoklad pro vytvoření biomedicínského modelu, který bude sloužit k ověření účinnosti a bezpečnosti použití AAV vektorů k léčení pacientů s chronickou neuropatickou bolestí a pacientů se svalovou spasticitou. K navrženým experimentům budou použiti jedinci obou pohlaví ve věku 4-24 měsíců. Celkem bude použito 60 prasat obou pohlaví ve věku 4-24 měsíců.