

# REZUMAT NONTEHNIC AL PROIECTULUI ROLUL UNOR SUBSTANȚE MODULATOARE ALE CANALELOR DE SODIU ÎN DURERE LA ȘOBOLAN

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Titlul proiectului                                      | Rolul unor substanțe modulatoroare ale canalelor de sodiu în durere la șobolan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |    |
| Durata proiectului                                      | 15 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |
| Cuvinte cheie (max. 5)                                  | canale de sodiu, blocanți selectivi, durere, model animal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |    |
| Scopul proiectului                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DA | NU |
|                                                         | Cercetare de bază                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |
|                                                         | Bioechivalență, cercetare translațională și cercetare aplicată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | X  |    |
|                                                         | Utilizare regulată și producții de rutină                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |    |
|                                                         | Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor și animalelor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |    |
|                                                         | Conservarea speciilor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |    |
|                                                         | Învățământ superior și instruire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |    |
|                                                         | Anchete medico-legale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |    |
| Descrierea obiectivelor proiectului                     | Menținerea coloniilor de animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |    |
|                                                         | Canalele de sodiu voltaj-dependente sunt primordiale în reglarea excitabilității neuronale și supraexprimarea acestora poate produce pattern-uri anormale de semnalizare neuronală, fenomen care stă la baza durerii cronice. Prezentul proiect de cercetare are drept principale obiective investigarea și elucidarea <i>in vivo</i> a mecanismelor acțiunii antalgice a trei blocanți selectivi de canale de sodiu voltaj-dependente: H4415, QX314 și A8054. |    |    |
| Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect | Cercetări efectuate în ultimii ani indică modificări ale expresiei, fluxului și redistribuției unor canale de sodiu secundar inflamației și lezării fibrelor nervoase, care se consideră a fi un factor major în apariția fenomenului de senzitivizare a fibrelor nervoase aferente și generarea fenomenului dureros. Aceste subtipuri de                                                                                                                      |    |    |

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      | <p>canale de sodiu sunt tetrodotoxin-rezistente și sunt distribuite strict la nivelul neuronilor primari aferenți, majoritatea acestora transmițând semnalele dureroase la nivelul maduvii spinării.</p> <p>Scopul cercetării vizează identificarea mecanismelor antalgice a unor blocați de canale de sodiu în fenomenul dureros. Proiectul de cercetare va permite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-aprecierea particularităților comportamentale și imagistice privind modulatorii canalelor de sodiu luați în studiu.</li> <li>-aprecierea particularităților histologice și moleculare a substanțelor testate prin studiul de probe prelevate de la animalele de laborator.</li> <li>- cuantificarea metodelor de diagnostic disponibile și stabilirea unui protocol de investigație optim, în vederea obținerii unor date corecte și complexe, cu posibilitate de translare către clinică.</li> </ul> |
| Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat                                            | <p>În vederea realizării obiectivelor studiului propus este necesar lucrul pe animale de experiență: 80±10 șobolani Wistar. Vor fi investigați 3 blocați selectivi ai canalelor de sodiu privind rolul acestora în analgezie, în trei doze crescătoare, administrate intraperitoneal (i.p) acut (5 șobolani x 3 doze diferite de blocați selectivi + 5 animale, lot martor cu ser fiziologic = 50 șobolani), și intracerebroventricular (i.c.v.) acut (3 șobolani x 3 doze blocați selectivi + 3 animale, lot control = 30 șobolani).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| În contextul procedurilor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradele de severitate metodele de eutanasiere | <p>Ca și efecte adverse așteptate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un nivel minim de stres/anxietate poate fi cauzat înainte de obișnuirea animalelor cu mediu de testare. Obișnuirea progresivă cu echipamentele de testare. Manipulare calmă, empatică.</li> <li>- posibilă durere și/sau suferință cauzată de metodologia de livrare a blocaților: utilizarea de anestezice adecvate cu efect aversiv minim pe durata procedurilor invazive (pentru administrarea icv).</li> <li>- disconfort tranzitoriu asociat căii de administrare. Nu se așteaptă efecte adverse la dozele administrate. Administrare în conformitate cu orientările privind bunele practici. Animalele vor</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                              | <p>fi observate îndeaproape în vederea identificării efectelor adverse ale substanțelor de testat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad de deficit locomotor care ar putea cauza stres și/sau frustrare. Monitorizarea indicatorilor comportamentali de anxietate sau stres.</li> </ul> <p>Grad de severitate – superficial.</p> <p>La finalul experimentului animalele vor fi eutanasiate prin supradoză de anestezie (izofluran sau ketamină+xylazină), cu provocarea unei morți rapide, fără suferință fizică și psihică, conform prevederilor legale în vigoare elaborate de FELASA și UE, transpuse în legislația națională prin ANSVSA. Aceasta reprezintă o procedură standard și se va efectua în camere speciale de necropsie, separate de locul unde sunt prezente sau găzduite alte animale.</p> <p>Cadavrele animalelor, cât și deșeurile cu potențial risc de contaminare biologică (mănuși, ace, seringi, etc.) sunt ambalate în saci galbeni speciali, destinați deșeurilor biologice. Sacii vor fi preluați de către firme autorizate, specializate în colectarea deșeurilor biologice, după întocmirea documentației necesare.</p> |
| Aplicarea conceptului celor 3R                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Înlocuire – precizați de ce nu pot fi folosite metode alternative pentru obținerea unor rezultate științifice satisfăcătoare | Pentru evaluarea componentei comportamentale a unor blocați selectivi de canale de sodiu în fenomenul dureros, tehnicile in vitro sau matematice ori modelele computerizate și/sau utilizarea de specii inferioare nu pot înlocui complexitatea întregului organism.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Reducere – Cum vă asigurați ca numărul de animale implicate va fi minim.                                                     | În vederea efectuării experimentelor în scopul verificării ipotezei propuse, în cadrul acestui studiu va fi nevoie de un număr total de $80 \pm 10$ animale. Numărul a fost ales în acord cu studii biostatistice care au arătat că un număr minim de animale este necesar astfel, încât testele statistice să fie aplicabile, iar analiza statistică să aibă putere statistică semnificativă. În acest context, în care înlocuirea nu este posibilă, vom reduce numărul de animale necesare experimentului prin utilizarea aceluiași lot, în cazurile în care este posibil, pentru determinarea mai multor variabile.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Îmbunătățirea metodelor de creștere,                                                                                         | Adăpostire în sisteme IVC și practici de creștere adaptate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri. Explicați alegerea speciei și de ce modelul animal ales este cel mai potrivit. Explicați măsurile generale luate pentru a reduce răul produs animalelor.</p> | <p>Animale vor fi adăpostite în grup și se va îmbunătăți mediul de viață pentru reducerea stresului. Acestea vor fi monitorizate zilnic pentru semne de disconfort/durere, și anume comportament antisocial, scărpinare/mușcare a unei zone până la apariția excoriațiilor, expresiei faciale asociate cu durerea, comportamente anormale, variații ale obiceiurilor alimentare sau hidrice. În plus, dacă pe parcursul experimentelor cronice, mai mult de 10% din animalele din lot prezintă semne de durere, protocolul va fi reajustat astfel încât să se minimalizeze acest fenomen. Totodată, s-a ales șobolanul ca model animal experimental, datorită:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• existenței unor modele universal acceptate pentru studiul durerii;</li> <li>• existența unor standarde clar definite în ceea ce privește aportul alimentar, hidric și a condițiilor de îngrijire;</li> <li>• raport cost/beneficiu mai optim.</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|