

Izmēģinājuma projekta netehniskais kopsavilkums (MK not. 52; punkts 99.1-3.)

Izmēģinājuma projekta nosaukums: “Beta-amiloīda īso sekvenču peptīdu izpēte Alcheimera slimības ārstēšanā”

Alcheimera slimība (*Alzheimer's disease*, AD) ir visizplatītākā neurodeģeneratīvā slimība, kas šobrīd pasaulē skar ap 44 miljonus cilvēku (Alzheimer's Association, 2015). Saistībā ar pasaules populācijas novecošanos (īpaši Eiropā un Ziemeļamerikā) AD pacientu skaits dramatiski pieaug katru gadu. Tiek prognozēts, ka jau 2040. gadā šīs slimības slimnieku skaits divkāršosies sasniedzot vairāk nekā 80 miljonus pasaules iedzīvotāju (Cornuti, 2015). Slimības klīniskie simptomi izpaužas kā grūtības atcerēties vietas atrašanu un orientāciju laikā, kā pēkšņas grūtības turpināt sarunu vai pabeigt iesākto darbību, garastāvokļa maiņas, apātija un depresija, līdz izmaiņām personībā un grūtībām veikt elementāras ikdienas darbības. Iepriekš teiktais ierindo Alcheimera slimības pacientus īpašā kategorijā, ar nepieciešamību tiem nodrošināt nepārtrauktu ikdienas aprūpi. Pieaugošais pacientu skaits un slimības aprūpes specifika ir milzīgs finansiāls slogs pasaules valstu ekonomikām, tērējot AD slimnieku aprūpei miljardiem eiro. Pašlaik AD slimības ārstēšanā ir pieejami tikai divu grupu medikamentu un diemžēl tie darbojas tikai simptomātiski, kopumā uzrādot vidējas pakāpes efektivitāti, kas ilglaicīgas lietošanas gadījumā dramatiski samazinās. Līdz ar to AD slimības gadījumā ir akūta nepieciešamība pēc ilglaicīgi efektīvas un drošas terapijas. Šīs slimības patogenēze ir ļoti kompleksa, taču viena no slimības spilgtākajām iezīmēm ir ekstracelulāri agregēto beta-amiloīda (A β) peptīdu izgulsnēšanās senīlo A β plātnīšu veidā centrālajā nervu sistēmā (CNS). Šī izmēģinājuma projekta pētījuma mērķis ir pārbaudīt inovatīvas terapijas efektivitāti AD modeļdzīvniekos. Šajā pētījumā izmantos atlasītus, iepriekš veiktos *in vitro* pētījumos visaugstāko efektivitāti uzrādījušos savienojumus. Tiek prognozēts, ka pētāmie savienojumi spēs izšķīdināt AD modeļdzīvnieku smadzenēs esošas A β peptīda plātnītes un veicinās to tālāku izvadīšanu caur asinsrites sistēmu no smadzenēm, kā rezultātā tiks sekmēta izmēģinājumu dzīvnieku apmācība un atmiņas uzlabošanās.

Atmiņas un citu kognitīvo funkciju darbība ir organisma smadzeņu visu struktūru šūnu mijdarbība un citu organisma sistēmu mijiedarbība, kuras rezultāts ir dzīvās būtnes uzvedība un rīcība konkrētos apstākļos. Diemžēl, pašreizējā zinātnes attīstības stadijā nav iespējams novērtēt dzīvās būtnes atmiņas un mācīšanās uzlabojumus, izmantojot alternatīvas metodes: šūnu kultūru un/vai izolētos audu pētījumos, to apliecina zinātniskajās datu bāzēs (PubMed, ScienceDirect u.c.) esošā informācija. Jo tikai analizējot dzīvnieku uzvedību atmiņas un apmācības testos, ir iespēja objektīvi un precīzi izvērtēt konkrētā preparāta efektivitāti un arī

drošību tālākiem klīniskiem pētījumiem cilvēkos. Potenciālais kaitējums dzīvniekiem ir neliels: tiks veikta ķirurģiska mini-sūkņu zemādas implantēšana, taču pētījumā tiks lietoti anestēzijas un atsāpināšanas līdzekļi nepieļaujot rasties izmēģinājuma dzīvniekiem diskomforta/sāpju/ciešanu sajūtai. Pētījums ir detalizēti saplānots un pamatots, lai visas izmēģinājuma procedūras realizētu, ievērojot aizstāšanas, samazināšanas un pilnveides principus (3R's). Izmēģinājuma projektā izmantos dažādu līniju peles, kopējais dzīvnieku skaits ir 1200. Izvēlētais dzīvnieku skaits grupā ir balstīts uz zinātniskajā literatūrā pieejamu vismazāko dzīvnieku skaitu, kas ļauj iegūt objektīvus un statistikai izmantojamus datus un dzīvnieku izmantošana šajā pētījumā kopumā būtu pamatota. Pabeidzot *in vivo* pētījumu, pielietos alternatīvās *ex vivo* metodes, lai analizētu audus imūnhistoloģiski un kvantitatīvi noteiktu proteīnu ekspresiju. Visas izmēģinājuma procedūras veiks zinātnieki, kuri ir ieguvuši starptautiski atzītus sertifikātus, kas apliecina izcilas zinātniskās prakses iegūšanu pētījumiem ar izmēģinājuma dzīvniekiem.

Pētījumā dublēšanās nav iespējama, jo tiks pētīti inovatīvi, iepriekš izmēģinājuma pētījumos neizmantoti savienojumi. Kā arī papildus tika analizēta informācija zinātniskajās datu bāzēs EURL-ECVAM, PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Scopus, Web of science, GoogleScholar, TOXLINE, secinot, ka šāda veida pētījums un šādas struktūras nav tikušas iepriekš izmantotas.

Ieguvumi veicot šī izmēģinājuma projekta realizāciju: tiks izpētīti jauni efektīvi preparāti paredzēti AD slimības ārstēšanā, jo sabiedrībai kopumā ir nepieciešamas jaunas, efektīvas un drošas zāles, kuras pārbaudīt klīniskajos pētījumos Alcheimera slimības pacientiem. Veiksmīga AD terapija dos vispārēju sabiedrības labumu, jo tiks atslogotas/samazinātas tuvinieku un aprūpes speciālistu nepārtrauktās ikdienas rūpes par AD pacientiem daudzu gadu garumā, bet pašiem pacientiem uzlabosies dzīves kvalitāte un iespēja ilgstoši sajūties kā pilnvērtīgiem sabiedrības locekļiem.