

Netehniskā kopsavilkuma veidne

Projekta nosaukums, *Projekta nosaukums ir identisks projekta pilnajā pieteikumā un NTK	Retu nezināmas izcelsmes neiromuskulāro slimību funkcionālā un ģenētiskā izpēte
Projekta ilgums (gados)	5
Pētījuma atslēgas vārdi (max 5 -6 vārdi)	Retās neiromuskulārās slimības, miopātija, miogēns tremors
Projekta mērķi(s) (atzīmēt atbilstošos)	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Fundamentālie, jeb pamatpētījumi <input type="checkbox"/> Praktisks vai lietišķs pētījums, kura nolūks ir: <i>nepieļaut, novērst, diagnosticēt vai ārstēt cilvēku un dzīvnieku vai augu slimības, veselības traucējumus vai to izraisīto ietekmi; novērtēt, noteikt, regulēt vai mainīt cilvēka, dzīvnieku vai augu fizioloģisko stāvokli; nodrošināt dzīvnieku labturību, uzlabot dzīvnieku turēšanu;</i> <input type="checkbox"/> Zāļu, pārtikas, barības u.c. vielu vai produktu izstrāde, ražošana vai kvalitātes, efektivitātes un drošības pārbaude <input type="checkbox"/> Dabiskās vides aizsardzība cilvēka vai dzīvnieku veselības vai labklājības interesēs <input type="checkbox"/> Pētījumi, kuru nolūks ir saglabāt dzīvnieku sugu <input type="checkbox"/> Augstākā izglītība vai apmācība, kuras nolūks ir iegūt, uzturēt vai uzlabot arodprasmes <input type="checkbox"/> Tiesu medicīniskā ekspertīze
Projekta mērķa/u pamatojums, apraksts un novitāte	<p>Projekta mērķis ir pārbaudīt pacient-specifiskas mutācijas <i>MYBPC1</i> gēnā ietekmi uz skeleta muskulatūru un organismu kopumā. Projekts ir vērsts uz iepriekš neaprašītu miopātijas fenotipa, ko raksturo miogēna trīce, funkcionālo izpēti ģenētiski pārveidotā peļu modelī, sākotnēji pētot izmaiņas dzīvnieku muskuļu spēkā un masā, dzīvnieku uzvedībā, dzīvildzē, kā arī muskuļu uzbūves un transkripcijas regulācijas izmaiņas.</p> <p>Pēdējos gados pasaulē ir identificētas vairākas ģimenes ar līdz šim neaprašītu miopātijas izpausmi. Sākotnējie pētījumi ir identificējuši ar slimību saistīto gēnu un tā kodēto proteīnu.</p> <p>Lai pilnvērtīgi varētu raksturot slimības izpausmes un to ietekmi uz organisma sistēmām, kā arī izprast tās pamatā esošos mehānismus, tā tiek pētīta organisma līmenī – ar peļu modeļu palīdzību.</p> <p>Konkrētajā projektā tiks veikta mutācij-specifiska peļu modeļa izveide, lai papildinātu iepriekš iegūtos datus un noteiktu, vai slimības izpausmes variācijas, kas novērotas starp pacientu ģimenēm, ir saistītas tikai ar mutācijām, vai eksistē citi ietekmējošie faktori, kā arī palīdzētu prognozēt slimības progresiju un pacientu dzīvildzi.</p>
Ieguvumi no projekta realizācijas	Projekts dos jaunas fundamentālas zināšanas neiromuskulāro slimību jomā (muskuļu bojājuma izraisītas

	trīces molekulārais mehānisms, <i>MYBPC1</i> gēna loma un ietekme muskuļu darbībā un transkripcijas regulācijā), radīs iespēju diagnosticēt jaunus šādas slimības pacientus, ļaus saprast, kā slimība veidojās, izpaužas un progresē mutāciju nesējiem, ļaus prognozēt pacientu dzīves kvalitātes izmaiņas un dzīvildzi, kā arī var dot zināšanu bāzi zāļu izstrādei nākotnē.
Projektā izmantojamo dzīvnieku suga (s) un plānotais dzīvnieku skaits	Projektā tiks izmantotas 294 C57BL/6N līnijas peles (iekļauj gan dzīvniekus ar slimības specifisku mutāciju, gan savvaļas tipa dzīvniekus vienādās attiecībās).
Sagaidāmais kaitējums dzīvniekiem	Atskaitot pašas slimības izpausmes (viegls muskuļu vājums un trīce, samazināta ķermeņa masa), pārejās konkrētā pētījuma manipulācijas (astes biopsijas genotipa apstiprināšanai, ķepu tetovēšana identifikācijai, identifikācijas ausu birkas ievietošana, atklātā lauka tests, apgrieztās karāšanās tests, apgriešanās refleksa tests, rotējošā stieņa tests, satvēriena spēka tests un visa ķermeņa rentgens) ir vieglas smaguma pakāpes un īslaicīgas, kas dzīvniekiem radīs nelielu, ātri pārejošu stresu, kas neatstāj paliekošas sekas uz dzīvnieku veselību. Pētījumam noslēdzoties, dzīvnieki tiks humāni eitanazēti.
3Rs piemērošana un integrēšana pētījumā Aizvietošana - Refinement	Iepriekšējie pētījumi izmantoja ar dzīvnieku izmantošanu nesaistītas (<i>in vitro</i> un <i>in silico</i>) metodes, sākotnējo datu iegūšanai (Stavusis et al. 2019). Šī pētījuma mērķis ir novērtēt slimības ietekmi uz muskuļu uzbūvi un to funkcijām dzīves laikā, kā arī ietekmi uz citām organisma sistēmām. Balstoties uz publicētajiem datiem, šobrīd nav pieejama cita alternatīva sistēma, kas ļautu veikt šādus novērojumus (European Commission, Joint Research Centre (2019): EURL ECVAM dataset on alternative methods to animal experimentation (DB-ALM)).
Samazinājums - Reduction	Pētījumā izmantojamo dzīvnieku skaits ir noteikts kā minimāli nepieciešamais nozīmīgu rezultātu sasniegšanai, balstoties uz iepriekš veikto pētījumu rezultātiem, literatūras datiem un statistiskās plānošanas programmu datiem (Jones et al. 2005; Pasteuning-Vuhman et al. 2018; Winters et al. 2018; Stavusis et al. 2019; van Putten et al. 2019). Audu paraugu ievākšanu plānots veikt tā, lai maksimāli izmantotu katru dzīvnieku un nodrošinātu viena dzīvnieka paraugu atkārtotu izmantošanu. Procedūru dublēšanās nav iespējama, jo jaunatklātās mutācijas izraisītās slimības izpausmes iepriekš nav pētītas un aprakstītas, to apstiprina arī publiskajās datu bāzēs (PubMed, ClinVar, OMIM) atrodamā informācija.
Pilnveide - Refinement	Peļu dzīves cikls un relatīvā filogēnētiskā tuvība cilvēkam padara tās par piemērotu modeli neiromuskulāru slimību pētījumos, kad nepieciešams novērot slimības attīstību dzīves cikla laikā. Turklāt iepriekšējie pētījumi parādīja

augstu slimības attīstības līdzību starp pelēm un diagnosticētajiem pacientiem.

Projekta ietvaros tiks veikta pastiprināta mutanto dzīvnieku novērošana un aprūpe. Tiks nodrošināti vides bagātināšanas materiāli, kas nodrošinās maksimālu dzīvnieku komfortu. Dzīvniekiem tiks dots laiks aklimatizācijai, mainot lokāciju testu veikšanai.