

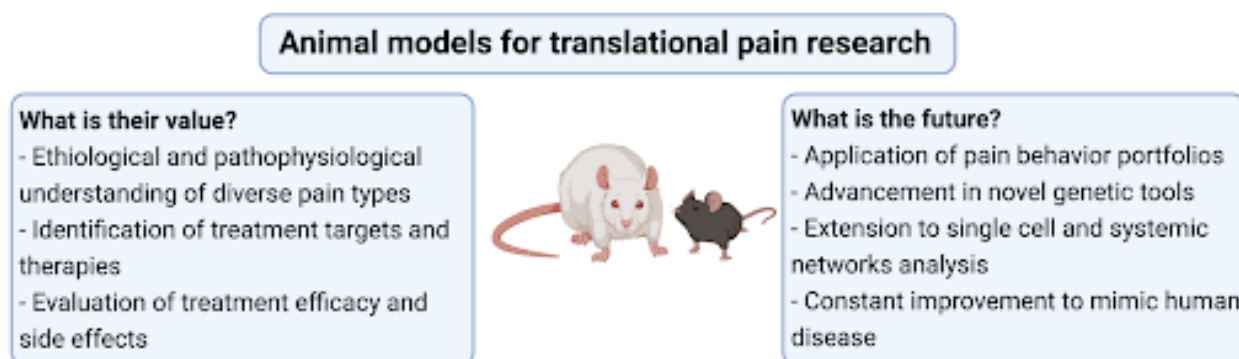


## ZVIERACIE MODELY VO VÝSKUME BOLESTI

**Preložila: MUDr. Hedviga Jakubíková, PhD.**

Zvieratá sa v predklinickom výskume používajú na štúdium etiológie a patofyziológie bolesti, rozlúštenia ciest prenosu signálu, identifikácie a hodnotenia nových cieľových molekúl, rozvoj terapeutických stratégií a analýzu ich účinnosti. Experimenty na zvieratách majú výhodu v tom, že faktory relevantné pre akútnu bolesť a faktory ovplyvňujúce rozvoj a udržiavanie chronickej bolesti možno systematicky skúmať a nájsť kauzálne vzťahy, čo nie je možné skúmať u ľudí. Príklady experimentov na zvieratách zahŕňajú skúmanie genetických, molekulárnych a bunkových mechanizmov pri patologických bolestivých stavoch (5). Výskumníci tiež vyvíjajú a používajú predklinické zvieracie modely na vyhodnocovanie zmyslovej a psychologickej komplexnosti chronickej bolesti (1; 7).

**Obrázok č.1:** Zvieracie modely vo výskume Autor: BioRender.com





## **Zvieracie modely zranení a chorôb boli vyvinuté na skúmanie procesov bolesti a potenciálnej liečby.**

Bolesť je multidimenzionálny zážitok, ktorý sa môže významne líšiť medzi pacientmi na základe ochorenia alebo typu poranenia a postihnutej časti tela. Niektoré zvieracie modely boli vyvinuté tak, aby napodobňovali mnohé akútne a chronické bolestivé stavy.

V dizajnoch štúdií sa zohľadňujú rôzne druhy, pohlavie a vek zvierat, ako aj mnoho ďalších dôležitých translačných faktorov. Hlodavce vykazujú vysoký stupeň rozvoja nervového systému a genetickú podobnosť s ľuďmi, napr. Zheng-Bradley et al. (11). K dispozícii je široké spektrum modelov, ktoré sa neustále rozširujú a modifikujú podľa klinickej potreby (1; 4; 7)

Modely umožnili skúmanie základných mechanizmov neuropatickej bolesti, úlohy zápalu pri bolestivých stavoch, ako je artritída, a dokonca umožnili skúmanie komplexných syndrémov, ako je fibromyalgia a bolesti dolnej časti chrbta.

Na vyhodnotenie výsledkov experimentu sa používa hodnotenie správania. Využívajú sa reflexné, nereflexné testy, testy s voľným výberom alebo neevokované voluntárne správanie a vedú k vyhodnoteniu rôznych senzorických a emocionálnych skúseností s bolesťou (8; 9). Reflexné hodnotenie meria citlivosť na mechanické, tepelné alebo chladové podnety.

Nereflexné hodnotenie meria fyzické funkcie, ako lokomotorická aktivita, ktorá môže korelovať s bolesťou. Testy s voľným výberom sa používajú na koreláciu bolesti s procesmi odmeňovania. Sledovanie správania sa v klietke, resp. plnenie dobrovoľných motivačných úloh ako beh na otočnom kolese, poskytuje možnosť hodnotiť pohodu zvierat.

### **Dôležitým faktorom je to, ako veľmi zvierací model kopíruje ľudské podmienky.**

Zvieracie modely sa v niektorých smeroch odlišujú od klinických skúseností ľudí, čo obmedzuje možnosti interpretovať výsledky pokusov na zvieratách.



Po prvé, bolesť sa často sleduje u mladých, zdravých, geneticky podobných zvieracích samcov. To je v rozpore s klinickou situáciou, keďže bolesť sa prevažne vyskytuje u pacientiek stredného alebo vyššieho veku s komorbiditami, polyfarmáciou a s heterogénnym genetickým pôvodom. Po druhé, zvieratá nesimulujú efektívne multidimenzionálny pôvod klinických bolestivých stavov, ktoré sú ovplyvnené komplexnými psychologickými zložkami, sociálnymi parametrami, úrovňou vzdelania a environmentálnymi faktormi. Po tretie, zvieracie modely nereprezentujú degeneratívny pôvod chronických chorôb ľudí, ktoré sa vyvíjajú roky a nie týždne, ako je to v prípade väčšiny laboratórnych experimentov. Napokon, bolesť nemožno priamo merať na zvieracích modeloch; výskumníci sa musia spoliehať na pozorovanie správania, zatiaľ čo bolesť pacienta sa dá merať hodnotiacimi škálami (10).

### **Pokusy na zvieratách sa musia sa vykonávať v súlade s etickými usmerneniami**

Nezávislý inštitucionálny kontrolný výbor rozhoduje, či ide o opodstatnený experiment tak, že porovnáva možné vedecké prínosy a pravdepodobnú bolesť a strach, ktoré zvieratá zažívajú a ktoré sa majú minimalizovať.

Zásada 3R (reduction, refinement, replacement = redukcia, zdokonalenie a nahradenie) sa používa s cieľom minimalizovať poškodenie zvierat používaných vo výskume (6)

- Náhrada sa týka technológií, ktoré sa nahrádzajú alebo sa vyhýbajú použitiu zvierat pri pokusoch.
- Zníženie sa týka metód, ktoré minimalizujú počet zvierat použitých v experimente bez toho, aby ovplyvnili dosiahnutie vedeckých cieľov.
- Zdokonalenie sa týka metód, ktoré minimalizujú utrpenie a týkajú sa všetkých aspektov používania zvierat v experimente, od ich ustajnenia až k vedeckým procedúram

**Výskum na zvieratách priniesol aj objav nových liekov na niektoré bolestivé stavy**



V posledných rokoch sa objavilo niekoľko nových liekov na základe dôkazov z výskumu na zvieratách. Napríklad, peptid súvisiaci s génom kalcitonínu (CGRP) bol objavený v roku 1982 (2). V následných štúdiách na zvieratách bola charakterizovaná jeho úloha v trigeminovaskulárnom reflexe ako základnom mechanizme migrény.

Paralelné štúdie na ľuďoch preukázali uvoľňovanie CGRP do jugulárneho venózneho plexu počas migrenózneho záchvatu. Od roku 2018 sú CGRP protilátky a antagonisti CGRP schválené na prevenciu migrény. Ďalším príkladom sú izoenzýmy špecifických inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX2) na liečbu bolesti spojenej s vysokým stupňom zápalu (3).

Zvieracie modely pomohli v 90. rokoch 20. storočia identifikovať COX-2 v mozgovom tkanive a jeho upreguláciu ako reakciu na zápal.

Výsledkom je, že celecoxib (inhibítor COX-2) je odporúčaný na liečbu zápalovej bolesti. Niektoré lieky, ktoré ukázali sľubné výsledky v štúdiách na zvieratách, zlyhali v klinickom použití pre medzidruhové rozdiely. Toto sa rieši v informačnom liste "Ľudské bunky a tkanivá v predklinických štúdiách: DRG"

### **Výskumníci neustále pracujú na zlepšovaní presnosti a spoľahlivosti zvieracích modelov.**

Výzvou pre výskumníkov v oblasti predklinických štúdií s bolesťou je dostatočne modelovať vo zvieracích experimentoch komplexnosť patientskej skúsenosti s bolesťou, aby sme lepšie preskúmali a porozumeli základným mechanizmom bolesti.

Niektoré technologické pokroky umožňujú zlepšiť naše porozumenie procesom bolesti, napr. výskumy samotnej bunky a vysoko rozlišovacie zobrazovanie in vivo. Vedci pokračujú vo vývoji a spresňovaní zvieracích modelov, aby simulovali určité ochorenie a klinickú prezentáciu bolesti ešte presnejšie.

Potenciálna liečba sa hodnotí pomocou rozsiahleho hodnotenia správania, tak aby

zahŕňala zmyslové a psycho-sociálne zmeny v dôsledku bolesti. Okrem toho systematický prehľad a metaanalýza štúdií na zvieratách pomáha získať komplexný pohľad na validitu a



užitočnosť štúdií. Budúcim cieľom je vyplniť translačnú medzeru, aby potenciálne terapie účinné u zvierat boli efektívne aj pre pacientov.

### **Použitá literatúra**

- [1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1242-1256.
- [2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.
- [3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.
- [4] Henze DA, Urban MO. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.
- [5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.
- [6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. *Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectations of the major research councils and charitable funding bodies*. 2019.
- [7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.
- [8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.
- [9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents--challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1881-1890.
- [10] Vierck CJ, Hansson PT, Yeziarski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10. [11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R124.

### **Autori:**

- Nadia Soliman: Pain Group, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, United Kingdom
- Heike L. Rittner, MD: Center for Interdisciplinary Pain Medicine, Dept Anesthesiology, University Hospital of Wuerzburg, Germany



- Emily S. Sena: Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom
- Anke Tappe-Theodor: Pharmacology Institute, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany