

Πειραματικά Πρότυπα Ανθρωπίνων Νοσημάτων

Ισμήνη Δοντά

Ομ. Καθηγήτρια Πειραματικής Χειρουργικής Έρευνας
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Σκελετός ομιλίας

- Τι ονομάζεται πειραματικό πρότυπο ανθρωπίνου νοσήματος;
- Πώς διαλέγουμε ποιο πειραματικό πρότυπο είναι καταλληλότερο;
- Ενδεικτικά πειραματικά πρότυπα ανθρωπίνων νοσημάτων

Σκελετός ομιλίας

- Τι ονομάζεται πειραματικό πρότυπο ανθρωπίνου νοσήματος;
- Πώς διαλέγουμε ποιο πειραματικό πρότυπο είναι καταλληλότερο;
- Ενδεικτικά πειραματικά πρότυπα ανθρωπίνων νοσημάτων

Ορισμός

- **Πειραματικό/ζωικό πρότυπο (animal model)** για μία ανθρώπινη νόσο: το είδος του ζώου, στο οποίο μία αυθόρμητη ή προκλητή παθολογική κατάσταση, μπορεί να ερευνηθεί και η οποία μοιάζει, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, με την αντίστοιχη νόσο στον άνθρωπο

Προσοχή στην ορολογία!

- **Ζώο εργαστηρίου (laboratory animal):**
κάθε είδος ζώου το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην έρευνα για επιστημονικούς σκοπούς
- **Πειραματικό/ζωικό πρότυπο (animal model)**
για μία ανθρώπινη νόσο: το είδος του ζώου το οποίο έχει μία αυθόρμητη ή προκλητή παθολογική κατάσταση

Common Research Models



Fruit flies
(*Drosophila melanogaster*)



Zebrafish
(*Danio rerio*)



Worms
(*C. elegans*)



Mice
(*Mus musculus*)



Rats
(*Rattus*)



Review

The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications

Adriana Domínguez-Oliva ¹, Ismael Hernández-Ávalos ², Julio Martínez-Burnes ³,
Adriana Olmos-Hernández ⁴, Antonio Verduzco-Mendoza ⁴ and Daniel Mota-Rojas ^{5,*}



Animals 2023, 13, 1223. <https://doi.org/10.3390/ani13071223>

<https://>

Life Sciences

Volume 312, 1 January 2023, 121200



Zebrafish as a potential model for stroke: A comparative study with standardized models

[Heloisa de Medeiros Borges](#) ^{a, b, 1}, [Caroline Serafim Dagostin](#) ^{a, 1}, [Emily Córneo](#) ^a,
[Luardo Ronconi Dondossola](#) ^b, [Henrique Teza Bernardo](#) ^b, [Karolyne De Pieri Pickler](#) ^b,
[Irbara da Costa Pereira](#) ^b, [Mariane Amanda de Oliveira](#) ^a, [Rahisa Scussel](#) ^a, [Monique Michels](#) ^{a, c},
[Cardo Andrez Machado-de-Ávila](#) ^a, [Felipe Dal-Pizzol](#) ^a, [Eduardo Pacheco Rico](#) ^b

Journal of
Translational Medicine

Open Access



2022 | Revised: 29 March 2023 | Accepted: 12 April 2023 | Published online: 7 May 2023

16

TITLE

Gynecology

Vaginal changes after ovariectomy in ewes: A large animal model for genitourinary syndrome of menopause

[Eva V. Vodegel](#) ^{1,2} | [Zeliha Guler](#) ^{1,2} | [Lamees Ras](#) ³ | [Katerina Mackova](#) ^{4,5} |
[Anne C. H. M. Groeneveld](#) ^{1,2} | [Deon Bezuidenhout](#) ⁶ | [Jan Deprest](#) ^{4,7} |
[Stephen T. Jeffery](#) ³ | [Jan-Paul W. R. Roovers](#) ^{1,2}



NZW Rabbits

Ex vivo synergy of arachidonate-enriched serum with ceftazidime and amikacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis¹, Diamantis Plachouras¹, Sotirios Skiathitis²,
Maria Raftogiannis¹, Amalia Dionysiou-Asteriou³, Ismini Dontas², Panayotis E. Karayannacos² and
Helen Giamarellou^{1*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2003, p. 2445–2449
0066-4804/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.47.8.2445–2449.2003
Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 47, No. 8

Effective Immunomodulatory Treatment of *Escherichia coli* Experimental Sepsis with Thalidomide

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,¹ Helen Poulaki,² Nikolaos Kostomitsopoulos,²
Ismene Dontas,² Despina Perrea,² Panayotis E. Karayannacos,²
and Helen Giamarellou^{1*}

Wistar Rats

Journal of Animal and Veterinary Advances 11 (4): 539-546, 2012
ISSN: 1680-5593
© Medwell Journals, 2012

Landrace LW Pigs

Isolation of Aerobic Bacteria in Internal Specimens from Domesticated Pigs Used in Biomedical Research and the Association with Bacterial Translocation

¹Evangelia Gkiza, ²Evangelos Giamarellos-Bourboulis, ²Thomas Tsaganos,
³Theodoros Xanthos, ¹Laskarina-Maria Korou, ²Dionyssia-Pinelopi Carrer,
⁴Spyros Stergiopoulos, ⁵Evangelia Kouskouni, ¹Despina N. Perrea and ¹Ismene A. Dontas

International Journal of Antimicrobial Agents 58 (2021) 106384



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

C57BL/6 Mice

Efficacy of tigecycline alone or in combination for experimental infections by KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Sotiria Fergadaki^a, Georgios Renieris^a, Nikolaos Machairas^a, Labros Sabracos^a,
Dionyssia-Irene Droggiti^a, Evangelos Misiakos^b, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{a,*}

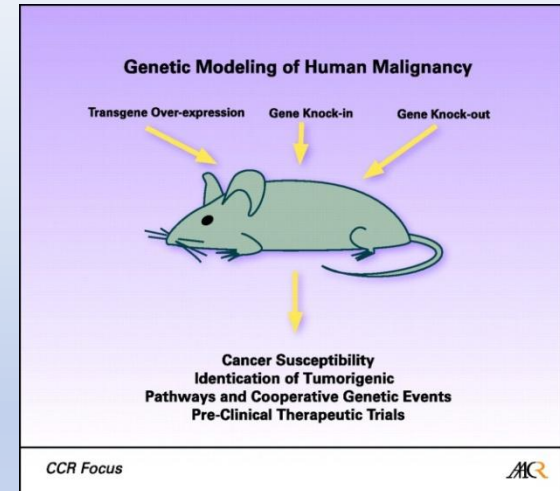
05.12.23

Σκοπός της χρήσης πειραματικών προτύπων ανθρωπίνων νοσημάτων

- Διερεύνηση **μηχανισμών** νοσημάτων
- Μελέτη **θεραπευτικών** σχημάτων ή υλικών
- Αναγωγή/μετάφραση των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο

Χρήση πειραματικών προτύπων

- Μελέτες με **δυσνητικά βλαβερά υλικά** ή μεθόδους σε βιολογικό σύστημα
- Μελέτες σε **ελεγχόμενο περιβάλλον**



Χρήση πειραματικών προτύπων

- Υποχρεωτικό στάδιο προκλινικού ελέγχου δραστηρότητας και ασφάλειας **νέων** **φαρμάκων**



Animal models of Disease States

Behavioural Studies

Functional Imaging

Ex-Vivo Studies

In vivo studies

- Its experimentation using a whole, living organism.
- Gives information about,
 - Metabolic profile
 - Toxicology
 - Drug interaction

Target Selection

Lead Discovery

Medicinal Chemistry

In Vitro Studies

In Vivo Studies

Clinical Trials

Χρήση πειραματικών προτύπων

- Σύντομη διάρκεια ζωής των Ζώων Εργαστηρίου
- Δυνατότητα μελέτης πρωτοκόλλων με διαχρονικές μεθόδους παρακολούθησης (επεμβατικές ή μή)

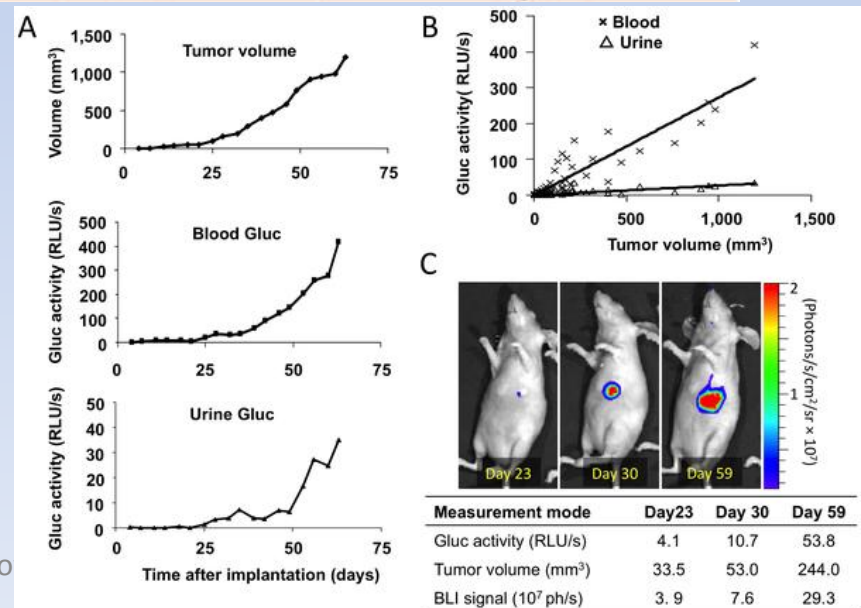
ABCD Arq Bras Cir Dig
2012;25(1):

Review Article

RAT'S AGE VERSUS HUMAN'S AGE: WHAT IS THE RELATIONSHIP?

TABLE 1 - The rat's age in months and its relationship in years with human being in social maturity phase¹¹

Rat's age in months	Human's age in years
6 months	18 years
12 months	30 years
18 months	45 years
24 months	60 years
30 months	75 years
36 months	90 years
42 months	105 years
45 months	113 years
48 months	120 years



Χρήση πειραματικών προτύπων

- Πρωτόκολλο
- Εγκρίσεις
-  Διεξαγωγή
- *Οδηγία 2010/63/ΕΕ*  *Π.Δ. 56/2013*

Επιτροπή Αξιολόγησης Πρωτοκόλλων

- Επιστημονικό μέλος του Ιδρύματος
- Υπεύθυνος Κτηνίατρος του Ιδρύματος
- Βιοστατιστικός
- Εκπρόσωπος του Υπουργείου ΑΑΤ

Άρθρο 37, Π.Δ. 56/2013 «Προσαρμογή της ελληνικής νομοθεσίας στην Οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 2010 (L 276/33/20.10.2010) «σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς».

<https://www.e-nomothesia.gr/kat-zoa-suntrophias-prostasia-zoon/pd-56-2013.html>

Εγκρίσεις

Ερευνητικό Πρόγραμμα

- ΕΑΠ
- ΕΗΔΕ / Επιστημονικό Συμβούλιο

Διδακτορική Διατριβή

- ΕΑΠ
- ΕΗΔΕ / Επιστημονικό Συμβούλιο
- 3μελής Συμβουλευτική Επιτροπή
- Συνέλευση Σχολής

Αίτηση

ΑΙΤΗΣΗ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

(άρθρα 35 έως και 44 του ΠΔ 56/2013)

Προς την Επιτροπή Αξιολόγησης Πρωτοκόλλων

Προς την Δν/ση.....

Τμήμα, Περιφέρειας

Ημερομηνία υποβολής της αίτησης:

Τίτλος Πρωτοκόλλου

Στοιχεία Υπεύθυνου Πρωτοκόλλου (ΥΠ)

Όνοματεπώνυμο:	<input type="text"/>
Ιδιότητα:	<input type="text"/>
Ειδικότητα:	<input type="text"/>
Ταχυδρομική Διεύθυνση:	<input type="text"/>
Ηλεκτρονική Διεύθυνση:	<input type="text"/>
Τηλέφωνο επικοινωνίας:	<input type="text"/>

Στοιχεία Υπεύθυνου Εκτέλεσης/Υλοποίησης

(Μπορεί να είναι ο ΥΠ ή άλλο μέλος της ερευνητικής ομάδας. Υπεύθυνος για τους χειρισμούς στα ζώα πρότυπα.)

Όνοματεπώνυμο:	<input type="text"/>
Ιδιότητα:	<input type="text"/>
Ειδικότητα:	<input type="text"/>
Ταχυδρομική Διεύθυνση:	<input type="text"/>
Ηλεκτρονική Διεύθυνση:	<input type="text"/>
Τηλέφωνο επικοινωνίας:	<input type="text"/>

Στοιχεία Υπεύθυνου Συμμόρφωσης προς την αδειοδότηση

(Υπεύθυνος για την διασφάλιση της εκτέλεσης του πρωτοκόλλου σε συμφωνία με τους όρους της αδειοδότησης.)

Όνοματεπώνυμο:	<input type="text"/>
Ιδιότητα:	<input type="text"/>

1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΣΜΟΥ

1.1 Σκοπός Πρωτοκόλλου

(Επιλέξτε μία κεντρική κατηγορία και υποκατηγορία όπου απαιτείται. Τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την υποβολή στατιστικών πληροφοριών στην ΕΕ. Για διευκρινίσεις σχετικά με την επιλογή κατηγορίας, παρακαλώ αναφερθείτε στην Εκτελεστική απόφαση 2012/707/ΕΕ σχετικά με τον καθορισμό κοινής μορφής για την υποβολή πληροφοριών.)

Βασική έρευνα, η οποία αφορά:

- Ογκολογία (PB1)
- Καρδιαγγειακό, Αίμα, Λεμφικό Σύστημα (PB2)
- Νευρικό Σύστημα (PB3)
- Αναπνευστικό Σύστημα (PB4)
- Γαστρεντερικό Σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του Ήπατος (PB5)
- Μυοσκελετικό Σύστημα (PB6)
- Ανοσοποιητικό Σύστημα (PB7)
- Ουρογεννητικό / Αναπαραγωγικό Σύστημα (PB8)
- Αισθητήρια Όργανα (δέρμα, οφθαλμούς, όρα) (PB9)
- Ενδοκρινικό Σύστημα / Μεταβολισμός (PB10)
- Πολυαντιστημικές έρευνες (PB11)
- Ηθολογία, συμπεριφορά και βιολογία των ζώων (PB12)
- Άλλες μελέτες (PB13)

Προσδιορίστε:

Μεταγναστική ή εφαρμοσμένη έρευνα, η οποία αφορά:

- Ανθρώπινες ασθένειες:
- Ογκολογία (PT21)
- Λοιμώδη Νοσήματα (PT22)
- Καρδιαγγειακό Σύστημα (PT23)
- Νευρικό Σύστημα (PT24)
- Αναπνευστικό Σύστημα (PT25)

Μη Τεχνική Περίληψη

ΜΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

(Σύμφωνα με το άρθρο 42 του ΠΔ 56/2013, συμπληρώστε σε απλή γλώσσα και χωρίς αναφορά σε τεχνικές λεπτομέρειες. Η μη τεχνική περίληψη δημοσιεύεται από την αρμόδια αρχή, στα πλαίσια της πληροφόρησης της κοινής γνώμης. Για περαιτέρω διευκρινίσεις ακολουθήστε τον σύνδεσμο)

Τίτλος του πρωτοκόλλου	
Διάρκεια του πρωτοκόλλου	
Λέξεις ευρετηριασμού	
Σκοπός του πρωτοκόλλου (άρθρο 4 ΠΔ 56/2013) (Μία επιλογή.)	<input type="checkbox"/> Βασική έρευνα <input type="checkbox"/> Μεταφορατική και εφαρμοσμένη έρευνα <input type="checkbox"/> Καινοτομική χρήση (χρήση στο πλαίσιο νομοθετικών απαιτήσεων) <input type="checkbox"/> Προστασία του φυσικού περιβάλλοντος με γνώμονα την υγεία ή την καλή διαβίωση ανθρώπων ή ζώων <input type="checkbox"/> Έρευνα με σκοπό την προστασία / διατήρηση ζωικών ειδών <input type="checkbox"/> Εκπαίδευση ή κατάρτιση για την απόκτηση, διατήρηση ή βελτίωση επαγγελματικών δεξιοτήτων <input type="checkbox"/> Ιατροδικαστικές έρευνες <input type="checkbox"/> Διατήρηση γενετικά τροποποιημένων ζώων που δεν χρησιμοποιούνται σε άλλα πρωτόκολλα
Περιγραφή των στόχων του πρωτοκόλλου (τι είναι επιστημονικά άγνωστο ή ποιές είναι οι επιστημονικές ή κλινικές ανάγκες).	
Ποιά οφέλη αναμένονται από την υλοποίηση του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σε σχέση με τον άνθρωπο, τα ζώα ή το περιβάλλον.	
Είδος και συνολικός αριθμός ζώων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια του πρωτοκόλλου.	
Στο πλαίσιο υλοποίησης του πρωτοκόλλου α. ποιό θα είναι το εκτιμώμενο επίπεδο δριμύτητας των διαδικασιών, β. οι ανεπιθύμητες δράσεις στις οποίες θα υποβληθούν τα ζώα, καθώς και γ. η τύχη των ζώων μετά την υλοποίηση του πρωτοκόλλου.	
Απαιτείται αναδρομική αξιολόγηση; Αν	

Άρθρο 42, Π.Δ. 56/2013

anilab.decentral.minagric.gr/index.php/el/legislation-news-gr/non-technical-abstracts-gr

ΕΕΕΖΕΣ

Αρχική ▾ Σκοπός Νομοθεσία ▾ Ενημέρωση ▾ Συστάσεις Ε.Ε.

Μη Τεχνικές Περιλήψεις

- Έτος 2020
- Έτος 2019
- Έτος 2018
- Έτος 2017
- Έτος 2016
- Έτος 2015
- Έτος 2014

3 Rs

1. Replacement

2. Reduction

3. Refinement

The Principles of Humane Experimental Technique

W.M.S. Russell And R.L. Burch

Table Of Contents

PART ONE: THE SCOPE OF HUMANE TECHNIQUE

FOREWORD TO SPECIAL EDITION

PREFACE

CHAPTER 1: INTRODUCTION

- **Scope of the Study**
- **Integration in the Vertebrate Organism**

CHAPTER 2: THE CONCEPT OF INHUMANITY

- **Pain and Distress**
- **The Criteria for and Measurement of Distress**

CHAPTER 3: THE ECOLOGY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

- **Man and the Animal World**
- **Monitoring Animal Experimentation**

Methuen, 1959

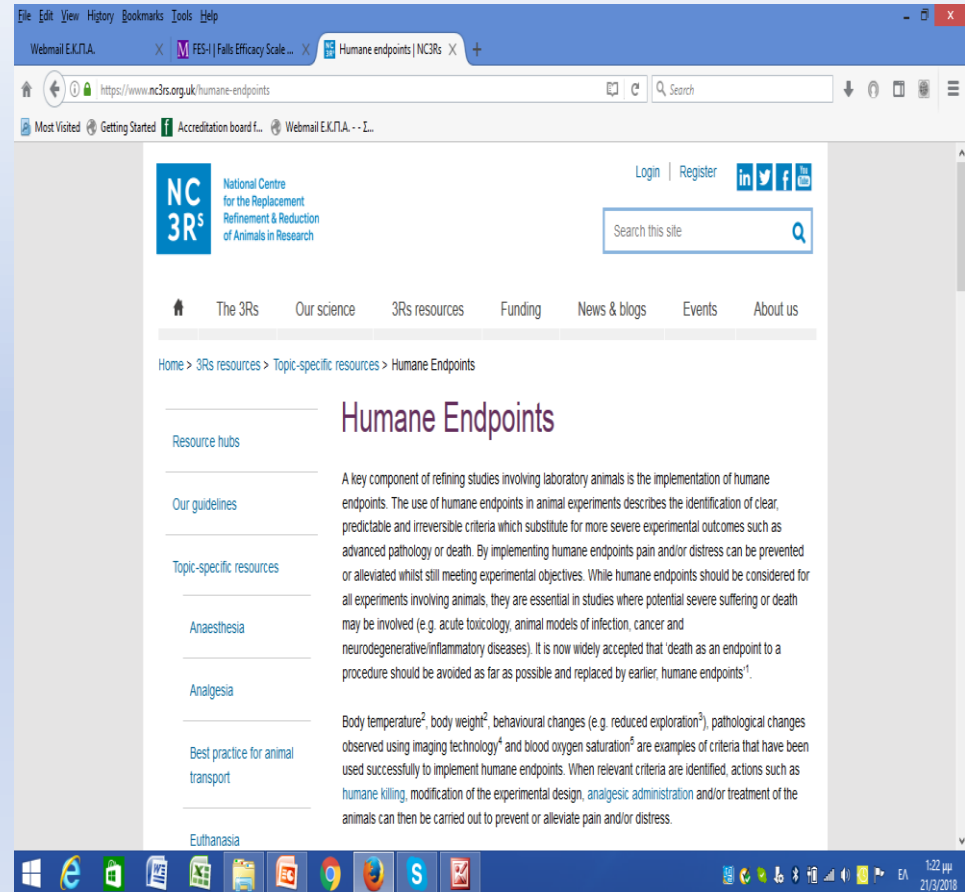
«Δριμύτητα» διαδικασιών & πρωτοκόλλου

- Ήπια: μη-επεμβατική απεικόνιση ζώων με κατάλληλη αναισθησία (π.χ. DEXA, MRI)
- Μέτρια: χειρουργικές επεμβάσεις με κατάλληλη αναλγησία και αναισθησία (π.χ. λαπαροτομή, ορχεκτομή)
- Βαριά: χειρουργικές επεμβάσεις με έντονο ή παρατεταμένο μέτριο μετεγχειρητικό πόνο
- Χωρίς ανάνηψη: αναισθησία → ευθανασία

Π.Δ. 56/2013 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΤΗΣ ΔΡΙΜΥΤΗΤΑΣ

Καταληκτικά σημεία “Humane endpoints”

- Συμπτώματα ή σημεία συμπεριφοράς ενός ζώου που καθορίζονται στην **αρχή** της μελέτης, ώστε να διακόπτεται η μελέτη με ευθανασία του ζώου, ή να εφαρμόζονται μέτρα ανακούφισης



Καταληκτικά σημεία “Humane endpoints”

- 20% weight loss of normal weight
- 15% weight loss within 2 days
- Body condition score
- Abnormal behaviour/posture
- Drop in body temperature > 4 °C
- Tumour volume mouse max. 1.2 x 1.2 cm
- Tumour volume rat max. 2.5 x 2.5 cm (*Workman et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. Brit J Cancer 2010;102:1555*)
- Tumour ulceration
- Ascites $> 10\%$ body weight
- Diarrhoea / incontinentia > 48 hrs

Συνεργασία Βιοστατιστικού

2.4 Συνολικός αριθμός ζώων που θα χρησιμοποιηθούν – τεκμηρίωση βάσει στατιστικής ανάλυσης

1. Αναφορά στο κύριο σημείο έκβασης (primary outcome) με βάση το οποίο θα πραγματοποιείται η ανάλυση ισχύος.
2. Παράθεση των αναμενόμενων τιμών (mean, sd) που έχουν εισαχθεί στο στατιστικό πρόγραμμα και τη σχετική βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η επιλογή των τιμών αυτών.
3. Αιτιολόγηση των παραπάνω επιλογών, σε σχέση με τους στόχους της έρευνας.
4. Επικόλληση εικόνας από την ανάλυση με το στατιστικό πρόγραμμα (π.χ. G*Power) όπου φαίνονται οι τιμές που έχουν εισαχθεί καθώς και το αποτέλεσμα της ανάλυσης ισχύος.
5. Ανάλυση της διαμορφώσης των πειραματικών ομάδων, ως συνάρτηση του αριθμού ζώων ανά ομάδα και του τελικού ζητούμενου αριθμού ζώων.
6. Αναφορά και τεκμηρίωση με βιβλιογραφικές αναφορές σε τυχόν αναμενόμενες απώλειες (π.χ. λόγω θνησιμότητας) και σχολιασμός των συνεπειών στον τελικά απαιτούμενο αριθμό ζώων.
7. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα για τη διεξαγωγή ανάλυσης ισχύος, παράθεση των διαθέσιμων δεδομένων και τεκμηρίωση της αναγκαιότητας πιλοτικού πειραματισμού.

Επιπλέον πηγές πληροφόρησης:

- α. ΠΔ 56/2013, και ειδικότερα στα άρθρα 12, 13, 35, 36, και 37,
- β. Έγγραφο εργασίας σχετικά με την αξιολόγηση έργων και αναδρομική αξιολόγηση (EC 2013)
- γ. ARRIVE Guidelines
- δ. Ενδεικτική βιβλιογραφία για την αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων: <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/now-available-eurom-search-guide-on-alternatives-to-animal-testing/> & <http://altweb.ihmh.edu/resources/arrivalt/>

Συνεργασία Βιοστατιστικού

Συνολικός αριθμός ζώων που θα χρησιμοποιηθούν - τεκμηρίωση βάσει στατιστικής ανάλυσης

3 ομάδες των 14 ζώων

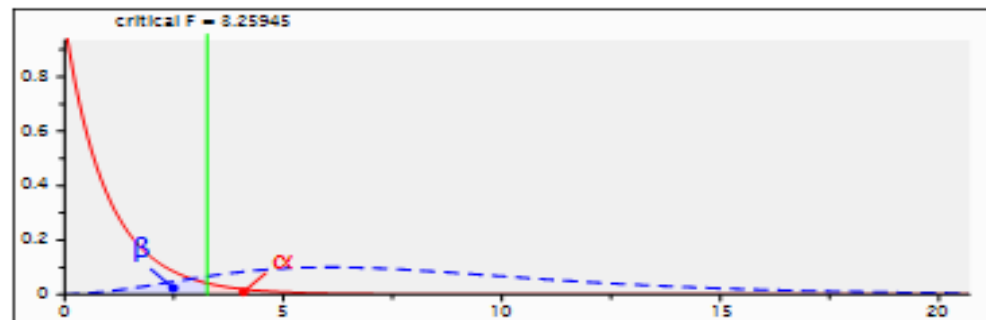
Χρησιμοποιώντας σαν κύρια μεταβλητή (primary outcome) τον αριθμό νέων νευρώνων που δημιουργούνται μετά τις παρεμβάσεις μπορούμε να κάνουμε την εκτίμηση δείγματος για το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά 2 παράγοντες [χρήση βιολογικής ουσίας (control - PRP - MS) και χρήση ΜΕΑΦ (όχι - να)] Βασιζόμενοι σε προηγούμενες έρευνες (Lichtenfels M et al. 2013, Emel E et al 2011) θεωρούμε ότι θα υπάρχει μια διαφορά τουλάχιστον 2 νευρώνων ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και στο control

(Control : 3 ± 1.7 , PRP : 5 ± 1.7 , MS : 5 ± 1.7). Βασιζόμενοι σε αυτή την υπόθεση υπολογίζουμε ότι ο δείκτης partial η^2 είναι περίπου 0,25 οπότε το Effect size f είναι 0,58 για τον παράγοντα Παρέμβαση και σε συνδυασμό με ισχύ του τεστ 90% και επίπεδο σημαντικότητας 5% χρειαζόμαστε συνολικά 42 πειραματόζωα ή 14 ζώα ανά ομάδα.

F tests - ANOVA: Fixed effects, special, main effects and interactions

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	= 0,5773503 (partial $\eta^2=0,25$)
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.90
	Numerator df	= 2
	Number of groups	= 6
Output:	Noncentrality parameter λ	= 14.0000015
	Critical F	= 3.2594463
	Denominator df	= 36
	Total sample size	= 42
	Actual power	= 0.9048558



Συνεργασία Βιοστατιστικού

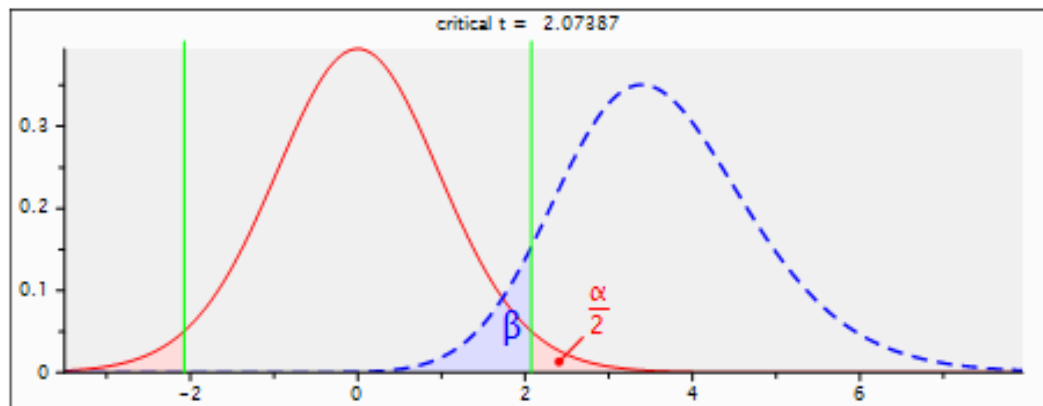
Υπολογίζουμε ότι ένα δείγμα 12 πειραματόζωων ανά ομάδα απαιτείται με στόχο να έχουμε 90% πιθανότητα να αναδείξουμε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και την ομάδα Restricted πάνω από 20 $\mu\text{g/ml}$ (130 vs 150, SD 14) στην μεταβλητή Οστεοαλκίνη με επίπεδο σημαντικότητας 5% (τεστ διπλής κατεύθυνσης)

t tests – Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = Two
Effect size d = 1.4285714
 α err prob = 0.05
Power (1- β err prob) = 0.90
Allocation ratio N2/N1 = 1

Output: Noncentrality parameter δ = 3.4992710
Critical t = 2.0738731
P1 = 22
Sample size group 1 = 12
Sample size group 2 = 12
Total sample size = 24
Actual power = 0.9186542



Εφαρμογή των 3 Rs σε Αίτηση (1)

- Μελέτη 6 μηνών στο πειραματικό πρότυπο μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης θήλεος επίμυος με 3 Ομάδες:
 - Ελέγχου
 - Ωοθηκεκτομής
 - Ωοθηκεκτομής + θεραπεία
- Μετρήσεις στην αρχή, μέση & τέλος της μελέτης:
 - βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής
 - οστική πυκνομετρία
 - οστική αντοχή (3-point-bending) *ex vivo*

Εφαρμογή των 3 Rs σε Αίτηση (2)

- Περιγράφεται η δριμύτητα του χειρουργείου, των άλλων διαδικασιών και του συνολικού πρωτοκόλλου?
- Υπάρχει αιτιολόγηση της διάρκειας της μελέτης, της συχνότητας των μετρήσεων?
- Είναι απαραίτητη η Ομάδα Ελέγχου? Θα μπορούσε το κάθε ζώο να είναι το «control» του εαυτού του?

Original article

Protective effect of *Glycyrrhiza glabra* roots extract on bone mineral density of ovariectomized rats

Dimitrios Galanis^{1*}, Konstantinos Soultanis², Pavlos Lelovas¹, Alexandros Zervas¹, Panagiotis Papadopoulos¹,
Antonios Galanos¹, Katerina Argyropoulou³, Maria Makropoulou³, Anastasia Patsaki⁴, Christina Passali¹,
Anastasia Tsingotjidou⁵, Stavros Kourkoulis⁶, Sofia Mitakou³, Ismene Dontas¹

¹Laboratory for Research of the Musculoskeletal System (LRMS), School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²1st Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Medicine, Athens, Greece

³Department of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

⁴Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece

⁵Lab. of Anatomy, Histology and Embryology, School of Veterinary Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki School of Veterinary Medicine

⁶Department of Mechanics, National Technical University of Athens (NTUA), National Technical University of Athens, Athens, Greece

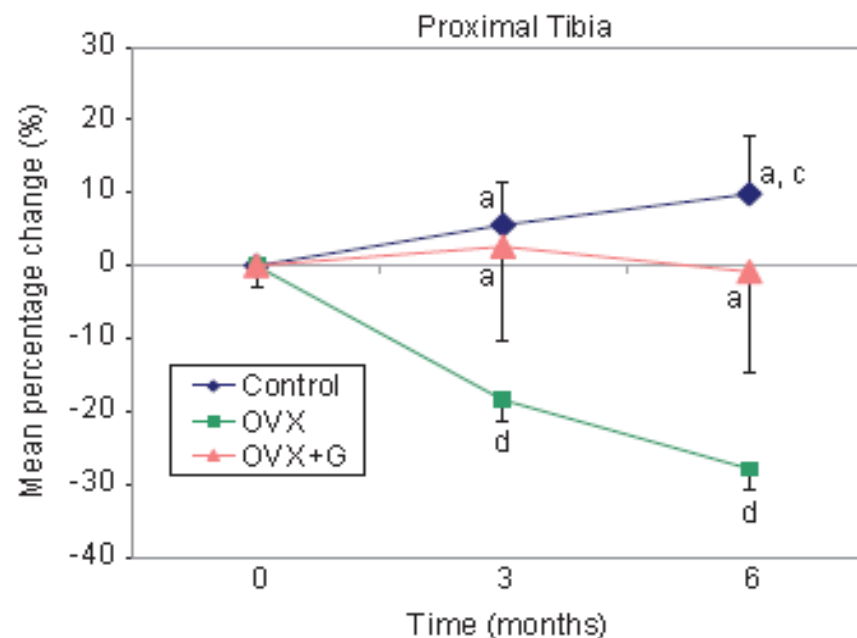


Fig. 3 - Graphical presentation of the mean percentage changes of proximal tibia BMD from baseline to 3 and 6 months of the three groups a: $P < 0.001$ vs. OVX, c: $P < 0.05$ vs. baseline, d: $P < 0.001$ vs. baseline. Control n = 10, OVX n = 8, OVX+G n = 8. OVX: Ovariectomy; G: *Glycyrrhiza glabra* extract.

The Effect of *Ceratonia siliqua* Supplement on Bone Mineral Density in Ovariectomy-induced Osteoporosis in Rats

ANNA AIKATERINI NERI¹, DIMITRIOS GALANIS¹, ANTONIS GALANOS¹, ANGELIKI EIRINI PEPE¹, KONSTANTINOS SOULTANIS², ALEXANDROS ZERVAS¹, SPYRIDON ZOITSIS¹, STAVROS K. KOURKOULIS³, ERMIONI D. PASIOU³, ARGYRO VONTZALIDOU⁴, DIMITRIS MICHAELIDIS⁴, SOFIA MITAKOU⁴, EFSTATHIOS CHRONOPOULOS¹, GEORGIOS KARAMANOLIS⁵, ISMENE A. DONTAS¹ and THEODORE KARATZAS^{6,7}

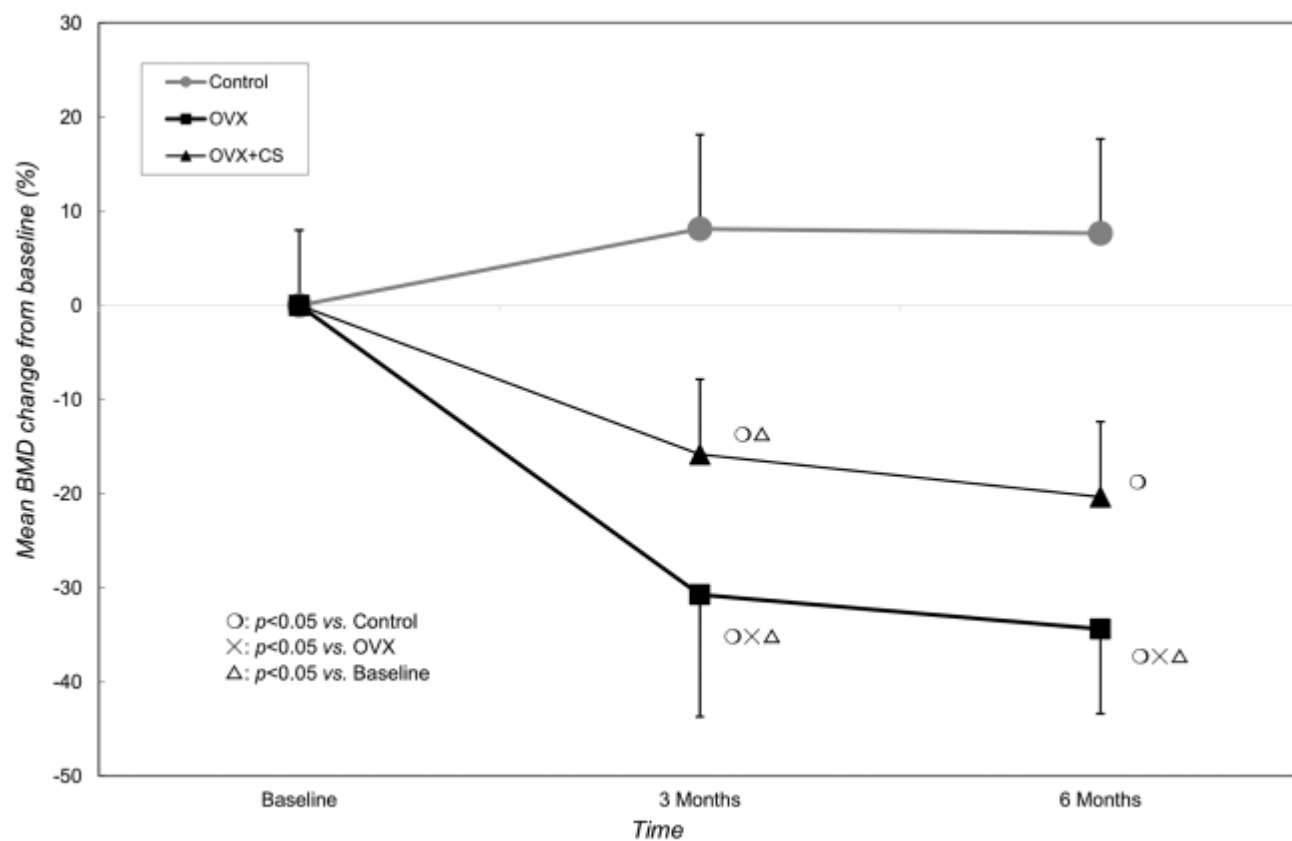


Figure 3. Comparison of mean percentage change from baseline in proximal tibial bone mineral density (BMD) in control, ovariectomized (OVX) and ovariectomized plus *Ceratonia siliqua*-treated (OVX+CS) groups during the study period.

Εκπαίδευση και επάρκεια

Άρθρο 22

Επάρκεια του προσωπικού (Άρθρο 23 της Οδηγίας 2010/63/ΕΕ)

1. Οι εγκαταστάσεις εκτροφής, προμήθειας και χρήσης πρέπει να διαθέτουν επαρκή αριθμό προσωπικού.

2. Το προσωπικό της παραγράφου 1 των εγκαταστάσεων των εκτροφέων, των προμηθευτών και των χρηστών πρέπει να έχει λάβει κατάλληλη πρακτική κατάρτιση και θεωρητική εκπαίδευση πριν από την εκτέλεση των ακόλουθων λειτουργιών:

- α) εκτέλεση διαδικασιών επί ζώων,
- β) σχεδιασμός διαδικασιών και πρωτοκόλλων,
- γ) φροντίδα των ζώων, και
- δ) θανάτωση των ζώων.

Πλαίσιο Εκπαίδευσης & Κατάρτισης



<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fca9ae7f-2554-11e9-8d04-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-282223752>

Πλαίσιο Εκπαίδευσης & Κατάρτισης

- Θεματολογία θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης
- Υποχρεωτικές πολλές Θεματικές Ενότητες (Modules) για κάθε Λειτουργία Α-Δ
- Σε κάθε Θεματική Ενότητα περιλαμβάνονται Μαθησιακά Αποτελέσματα (Learning Outcomes)



9th LAS EU Functions Course



FELASA accreditation ID: F056/16

September 11-22, 2023

Laboratory for Research of the **M**usculoskeletal System
School of **M**edicine, National & Kapodistrian University of Athens
KAT Hospital, Greece

The Laboratory Animal Science European Union Functions Course covers the Modules which are necessary for people who perform the four functions as stated in Article 23 of the Directive 2010/63/EU (a) carrying out procedures on animals; (b) designing procedures and projects (c) taking care of animals or (d) killing animals, and additional task-specific Modules

Modules	Species: mice, rats
1. National and EU Legislation	
2. Ethics, animal welfare and the Three Rs (level 1)	
3. Basic and appropriate biology – species specific (theory & skills)	
4. Animal care, health and management – species specific (theory)	
5. Recognition of pain, suffering and distress – species specific	
6. Humane methods of killing (theory & skill)	
7. Minimally invasive procedures without anaesthesia – species specific (theory)	
8. Minimally invasive procedures without anaesthesia – species specific (skill)	
9. Ethics, animal welfare and the Three Rs (level 2)	
10. Design of procedures and projects (level 1)	
11. Design of procedures and projects (level 2)	
20. Anaesthesia for minor procedures	
21. Advanced anaesthesia for surgical or prolonged procedures	
22. Principles of surgery	
23. Advanced animal husbandry, care and enrichment practices	
Additional: Animal Models	

Speakers
P Alexakos
P Andriopoulos
E Barlas
V Bournas
E Chronopoulos
I Dontas
E Douni
M Foa
E Fragkiadaki
M Hatziboulos
N Kostomirovoulos
P Lelovas
G Loudos
K Marino
J Meijer
V Ntots
A Papadakis
M Pavlidis
T Sergentanis
A Theodoridou
T Xanthos
P Ypsilantis
A Zacharioudaki
A Zervas

Course Organizer

Ismene Dontas, DVM, PhD,
Professor of Experimental Surgical Research
Laboratory for Research of the
Musculoskeletal System, School of Medicine
National & Kapodistrian University of Athens

Course Coordinators

Argyro Zacharioudaki, DVM, MLAS, Dipl.ECLAM
Pavlos Lelovas, DVM, MSc, PhD
Theodoros N. Sergentanis, MD, PhD

The language of instruction is English.

Registration on a first come, first served basis. The Course covers Functions A, B, C and D. Certification for B or ACD Functions only is available if desired.

Certificates issued after successful evaluation.

Registration fees: Functions ABCD/ACD 550€
(Function B 400€)

Deadline for registration: July 15th, 2023
(limited seats for practical training)

Deadline for payments: July 30th, 2023

Hellenic Society of Biomedical
& Laboratory Animal Science

Supported by

Course Information: <http://hsblas.gr/lasfunctionscourse/>

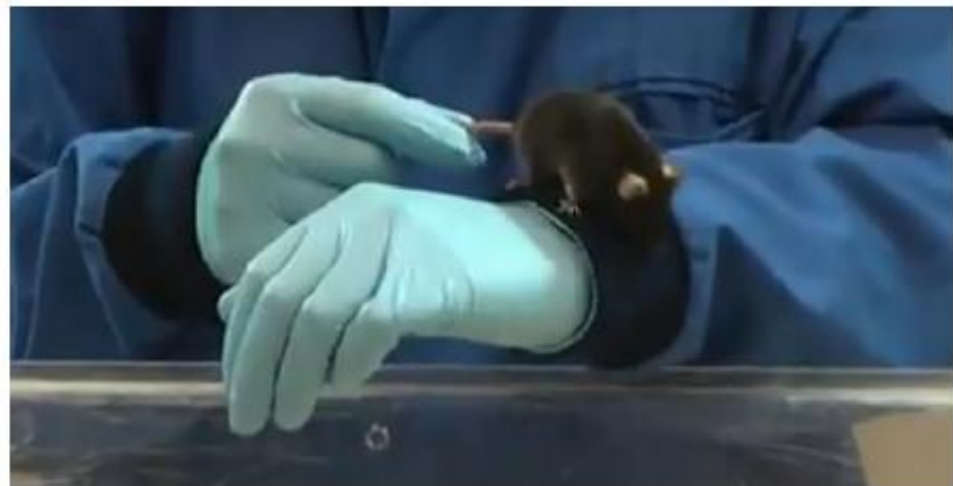
Contact: lasfunctionscourse@gmail.com

Πρακτική κατάρτιση



mouse transfer by tail & arm

- grasp by base of tail
- bring arm close to cage
- place on arm
- insert arm in cage
- allow animal to return freely

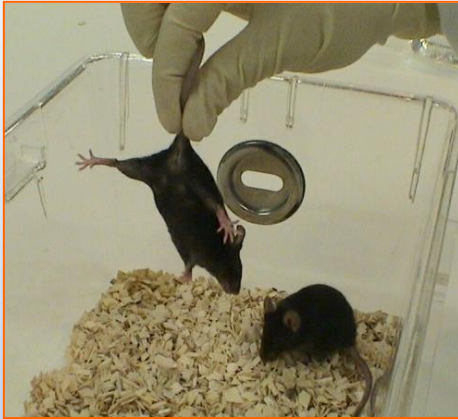


rat acclimatization

- insert hand in cage, allow time
 - grasp by body and tail
 - grasp body with your free hand
 - grasp tail with your support hand
 - place on your arm (support hand)
 - keep arm tight to your body
 - keep holding the tail (support hand)
 - cover rat with palm if moving (free hand)
-
- get to know your rat!
 - practice changing orientation



Τεχνικές συγκράτησης



Lift by tail base (~5 sec.)

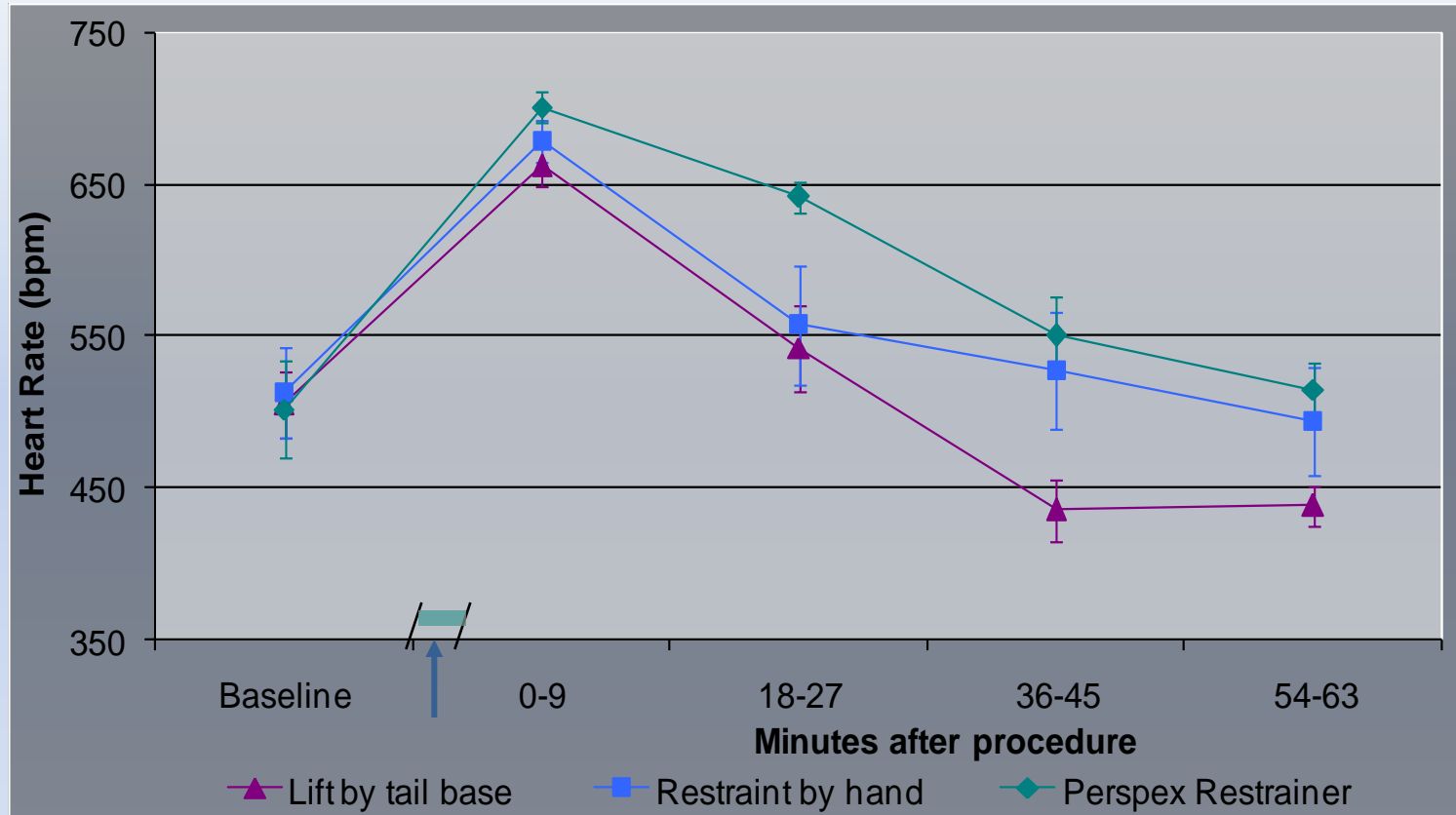


Restraint by hand (~10 sec.)



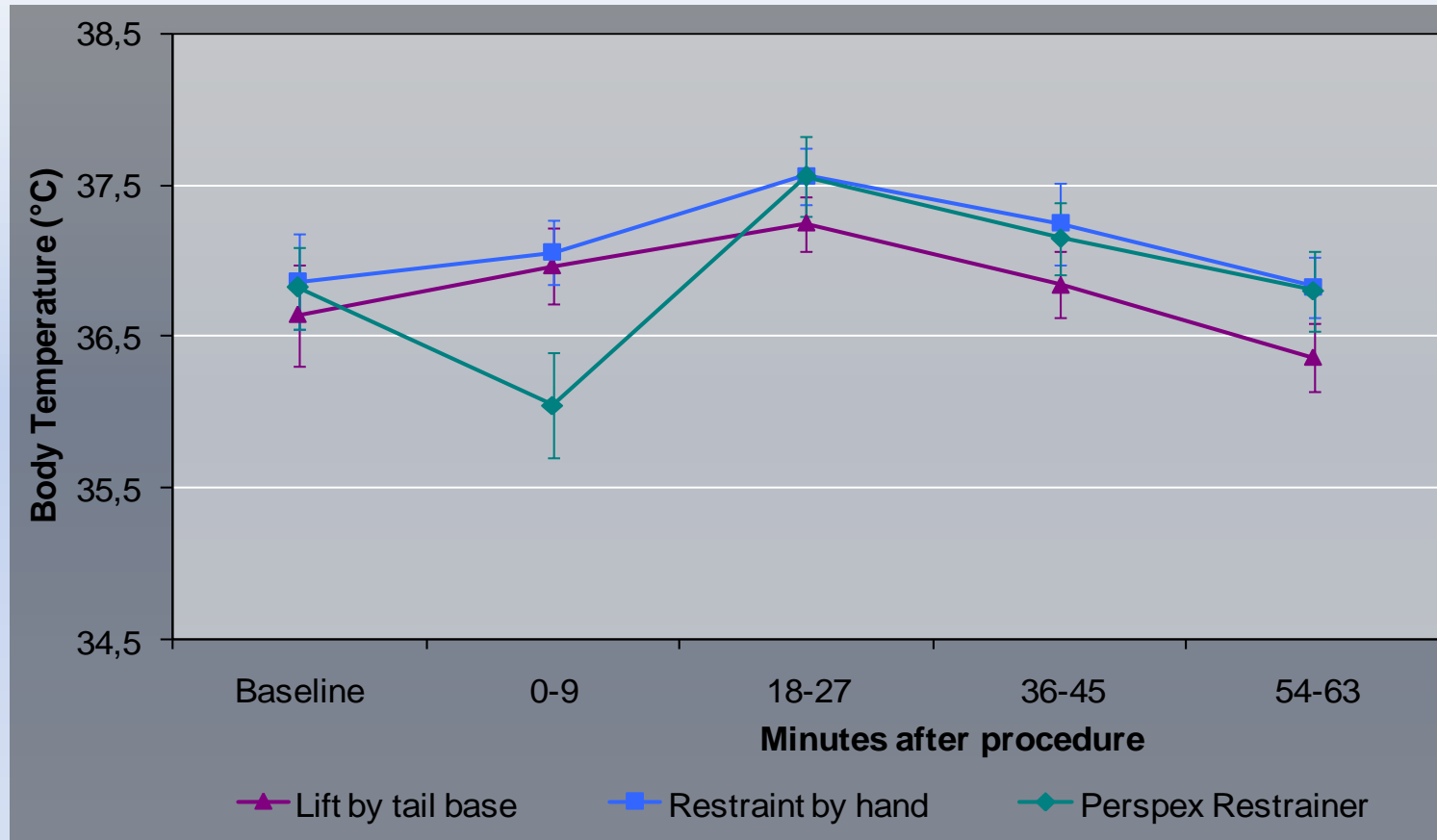
Perspex Restrainer (5 min.)

Καρδιακή συχνότητα



Overall group effect: $p=0.005$ Μελέτη Καθ. Vera Baumans

Θερμοκρασία σώματος



Μελέτη Καθ. Vera Baumans



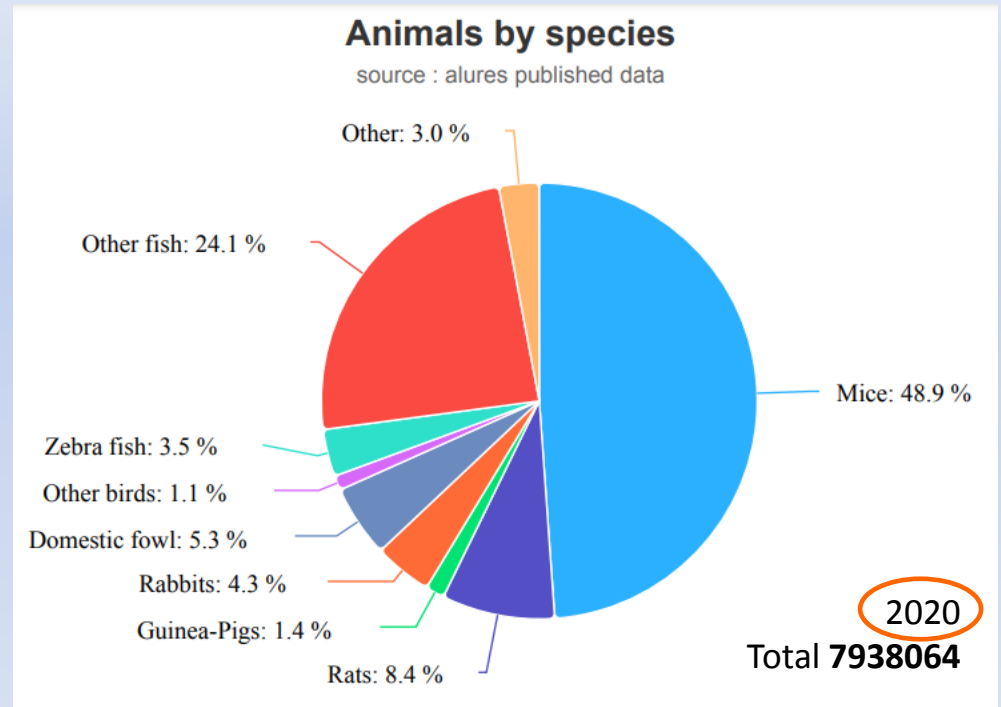
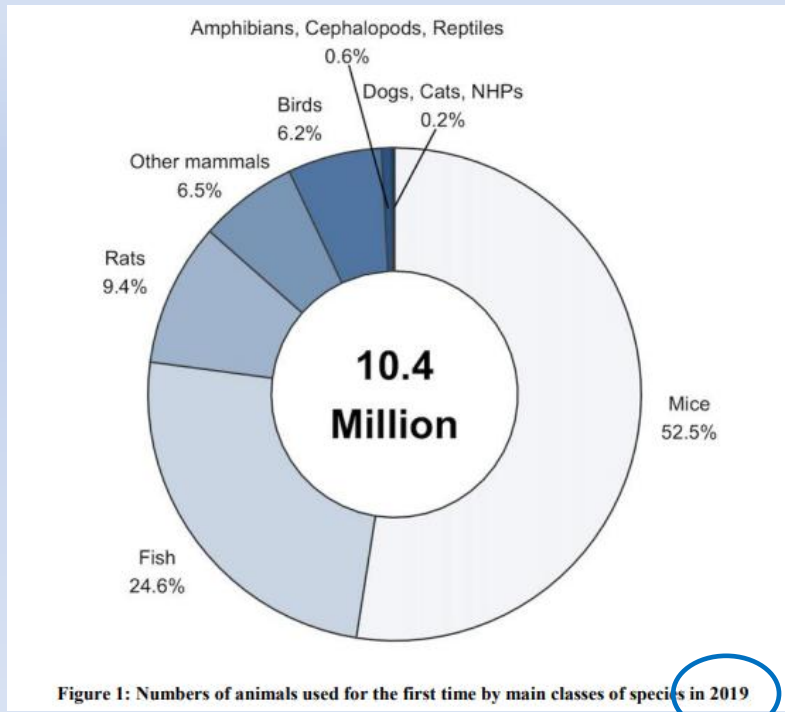
ALURES – ANIMAL USE REPORTING - EU SYSTEM

EU STATISTICS DATABASE ON THE USE OF ANIMALS FOR SCIENTIFIC PURPOSES UNDER DIRECTIVE 2010/63/EU

Section 1 – Numbers and origins of animals in research and testing

Section 2 – Uses in research and testing

Section 3 – Creation and maintenance of GAA



https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/SWD_20part_A_and_B.pdf

Σκελετός ομιλίας

- Τι ονομάζεται πειραματικό πρότυπο ανθρωπίνου νοσήματος;
- Πώς διαλέγουμε ποιο πειραματικό πρότυπο είναι καταλληλότερο;
- Ενδεικτικά πειραματικά πρότυπα ανθρωπίνων νοσημάτων

Κριτήρια καταλληλότητας πειρ/κού προτύπου

- **Αναπαραγωγή της νόσου προς μελέτη**
(με κατά το δυνατόν την περισσότερη ακρίβεια)
- Διαθεσιμότητα
- Ευκολία μεταφοράς
- Ευκολία συνεργασίας
- Μέγεθος ζώου
- Συχνότητα αναπαραγωγής / μέγεθος τοκετοομάδας
- Διάρκεια ζωής

Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή

- Κόστος
- Υπάρχουσες συνθήκες

Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή

- Κόστος
- Υπάρχουσες συνθήκες
 - Κτηριακή υποδομή
 - Εξοπλισμός
 - Προσωπικό

Παράγοντες επιλογής

- Η μικροβιολογική κατάσταση

Germ free (GF)

Specific pathogen free (SPF)

Conventional (CV)

- Ο τρόπος αναπαραγωγής

Outbred strains (Wistar, Sprague-Dawley)

Inbred strains (> 20 αδελφός x αδελφή ή γονέας x παιδί)

F1 hybrids (inbred1 x inbred2)

Germ free μύες



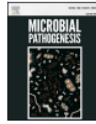
Germ free και Συμβατικοί μύες



Contents lists available at ScienceDirect

Microbial Pathogenesis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/micpath



Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities



Jameel Barkat Lone^{a,1}, Wee Yin Koh^{b,1}, Hilal A. Parry^a, Woon K. Paek^c, Jeongheui Lim^{c,**}, Irfan A. Rather^{d,*}, Arif Tasleem Jan^{e,****}

J.B. Lone et al.

Microbial Pathogenesis 124 (2018) 266–271

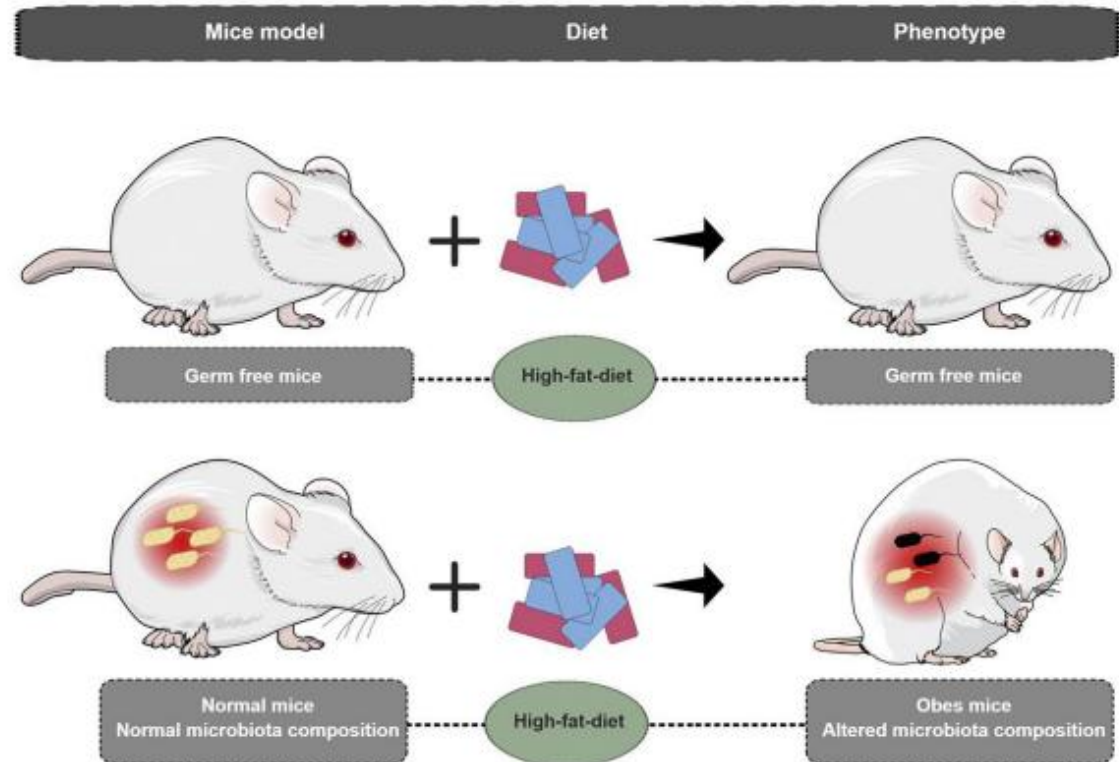


Fig. 2. The gut microbiota and host metabolism. Germ-free mice protected from high-fat diet-induced obesity.

C57BL/6 mouse models

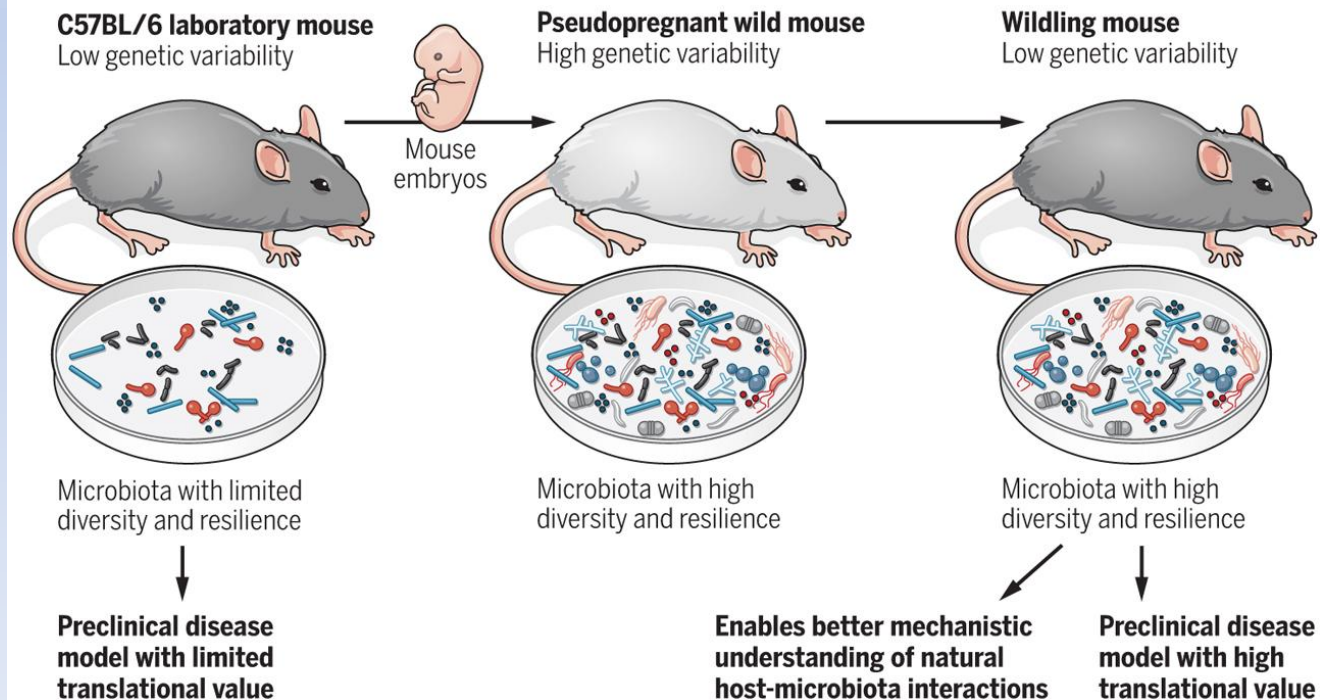
> Science. 2019 Aug 2;365(6452):eaaw4361. doi: 10.1126/science.aaw4361. Epub 2019 Aug 1.

Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses

Stephan P Rosshart¹, Jasmin Herz^{#2}, Brian G Vassallo^{#3}, Ashli Hunter³, Morgan K Wall², Jonathan H Badger⁴, John A McCulloch⁴, Dimitrios G Anastasakis⁵, Aishe A Sarshad⁵, Irina Leonardi⁶, Nicholas Collins⁷, Joshua A Blatter⁸, Seong-Ji Han⁷, Samira Tamoutounour⁷

Wildling mice: A new preclinical tool to study human disease

Wildling mice combine the low genetic diversity of inbred laboratory mice with a wild mouse microbiota harboring bacteria, fungi, and viruses. This generates a more translationally relevant animal model of human disease for studying host-microbiota interactions, as well as for predicting the outcomes of human clinical trials.



Συμβατικοί και SPF επίμυες

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Conventional and Specific-Pathogen Free Rats Respond Differently to Anesthesia and Surgical Trauma

Received: 7 January 2019
Accepted: 12 June 2019
Published online: 28 June 2019

Hayley L. Letson, Jodie Morris, Erik Biroš & Geoffrey P. Dobson

Specific-pathogen free (SPF) animals were introduced in the 1960s to minimize disease and infection as variables in biomedical research. Our aim was to examine differences in physiological response in rat colonies bred and housed in a conventional versus SPF facility, and implications for research. Sprague-Dawley rats were anesthetized and catheterized for blood and pressure monitoring, and electrocardiogram (ECG) leads implanted. Hematology was assessed, and coagulation profile

www.nature.com/scientificreports

Hemodynamics after Isoflurane Anesthesia with Surgical Trauma

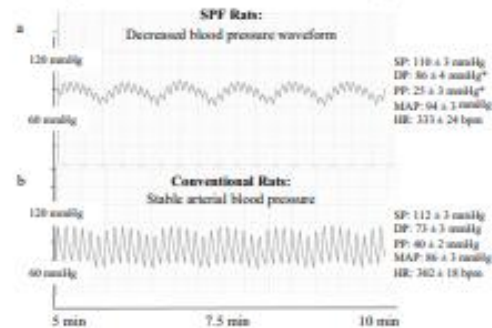


Figure 1. Representative blood pressure traces from SPF (a) and Conventional (b) male Sprague Dawley rats taken under isoflurane anesthesia following surgical instrumentation. Values represent mean \pm SEM of $n = 5$ rats from each colony. SP = systolic pressure; DP = diastolic pressure; PP = pulse pressure calculated from SP - DP; MAF = mean arterial pressure; HR = heart rate. * $p < 0.05$ compared to Conventional rats. Power (1- β err prob) = 0.97 (Critical $t = 1.86$, Df = 8, $\alpha = 0.05$, outcome measure = PP).

Isoflurane Anesthesia with Surgical Trauma

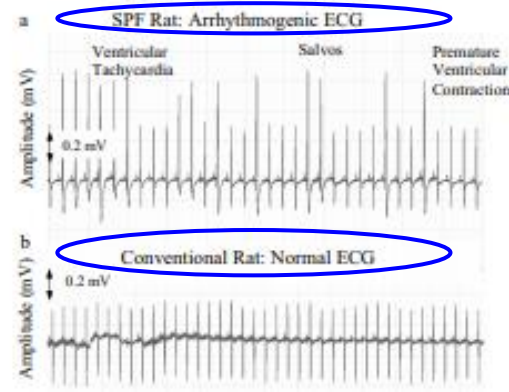


Figure 2. Representative lead II electrocardiograms (ECG) from SPF (a) and Conventional (b) male Sprague Dawley rats taken under isoflurane anesthesia following surgical instrumentation ($n = 20$ each group). SPF rats were arrhythmogenic with incidences of ventricular tachycardia, Salvos, bigeminy, and premature ventricular contractions. See Table 1 for data.

Σκελετός ομιλίας

- Τι ονομάζεται πειραματικό πρότυπο ανθρωπίνου νοσήματος;
- Πώς διαλέγουμε ποιο πειραματικό πρότυπο είναι καταλληλότερο;
- Ενδεικτικά πειραματικά πρότυπα ανθρωπίνων νοσημάτων

Review
The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications

Adriana Domínguez-Oliva ¹, Ismael Hernández-Ávalos ², Julio Martínez-Burnes ¹,
 Adriana Olmos-Hernández ⁴, Antonio Verduzco-Mendoza ⁴ and Daniel Mota-Rojas ^{3,*}

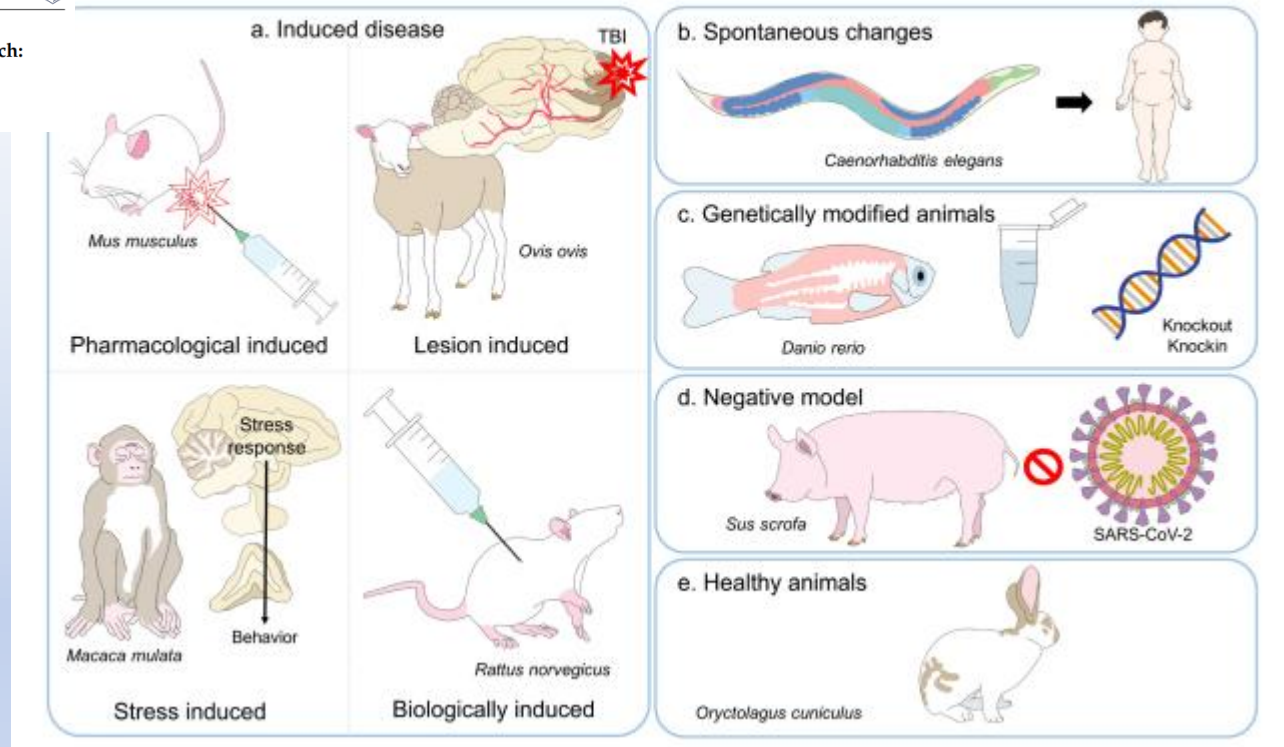


Figure 1. Classification of various animal models. The animals used in science can be divided into five broad types. **(a)** The main ones are models in which animals are induced to present a pathology similar to one that affects humans or other animals by administering drugs or other biologicals, inflicting injuries, or subjecting them to stress or other environmental conditions. In contrast, models based on spontaneous changes **(b)** include animals where the normal course of their life predisposes them to develop a specific disease. **(c)** Genetically-modified test subjects are animals with knockin or knockout genes or proteins. In contrast to using healthy animals **(e)**, negative models **(d)** employ individuals that are not susceptible to certain diseases but serve to evaluate susceptibility to a specific pathology. TBI: traumatic brain injury.

Πειραματικά πρότυπα ανθρωπίνων νοσημάτων

Φυσιολογικό
ζώο
(Ζώο Εργαστηρίου)



αυθόρμητα

ομομιξία και επιλογή

ανθρώπινη παρέμβαση

«Παθολογικό»
ζώο
(Πειραματικό Πρότυπο)



Αυθόρμητα πειραματικά πρότυπα

***Zmpste24* deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness, and a prelamin A processing defect**

Martin O. Bergo^{**†}, Bryant Gavino^{*}, Jed Ross[§], Walter K. Schmidt[¶], Christine Hong^{*}, Lonnie V. Kendall^{||}, Andreas Mohr^{**}, Margarita Meta^{**}, Harry Genant^{**}, Yebin Jiang^{**}, Erik R. Wisner^{||}, Nicholas van Bruggen[§], Richard A. D. Carano[§], Susan Michaelis[¶], Stephen M. Griffey^{||}, and Stephen G. Young^{**††}

^{*}Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, University of California, San Francisco, CA 94141-9100; [†]Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, CA 94143; [§]Genentech, Incorporated, South San Francisco, CA 94080; [¶]Department of Cell Biology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205; ^{||}Comparative Pathology Laboratory, University of California, Davis, CA 95616; ^{**}Department of Radiology, University of California, San Francisco, CA 94143; and ^{††}Department of Medicine, University of California, and the Medical Services, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA 94110

Communicated by Richard J. Havel, University of California, San Francisco, CA, August 1, 2002 (received for review June 26, 2002)

Zmpste24 is an integral membrane metalloproteinase of the endoplasmic reticulum

PNAS | October 1, 2002 | vol. 99 | no. 20 | 13049–13054

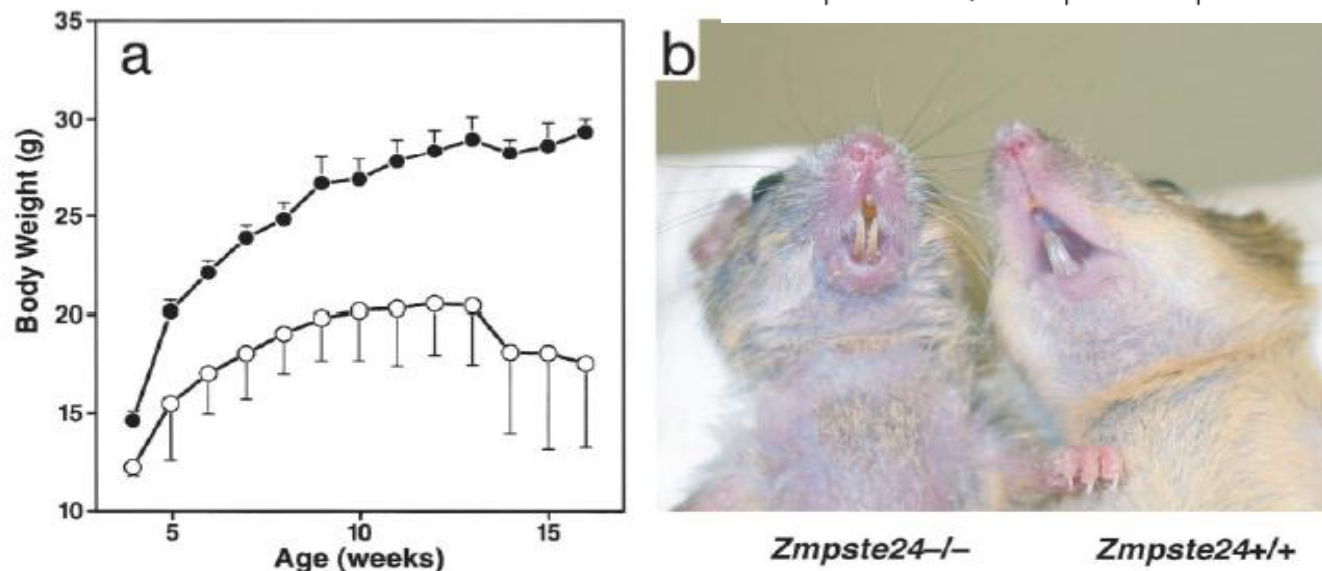


Fig. 1. (a) Retarded growth in male *Zmpste24*^{-/-} mice ($n = 4$) vs. littermate male *Zmpste24*^{+/+} mice ($n = 13$). Similar results were obtained with female mice (not shown). (b) Photograph of a 3-month-old *Zmpste24*^{-/-} mouse and littermate *Zmpste24*^{+/+} mouse.

Δημιουργία πειραματικού προτύπου

- **Επανεπιλημμένη ομομεικτική διασταύρωση και επιλογή** των ζώων που έχουν την επιθυμητή παθολογική μετάλλαξη, η οποία κληρονομείται στους απογόνους τους
Spontaneously hypertensive rats (SHR)
Αθυμικά ποντίκια (nude mice)

Nude Mouse Models

Caused by a genetic mutation, nude mouse models lack a normal immune system and thymus gland. They have a repressed immune system due to reduced number of T cells. Nude mice are ideal for tumor and tissue studies because they have no rejection responses and are hairless, making it easier to identify tumors.



Δημιουργία πειραματικού προτύπου

- **Με ανθρώπινη παρέμβαση, όπως με**
Διαιτητικούς χειρισμούς
(πρόκληση αθηρωμάτωσης με αθηρογόνο δίαιτα)

Φαρμακευτικούς χειρισμούς
(πρόκληση διαβήτη με χορήγηση στρεπτοζωτοκίνης)

Χειρουργικούς χειρισμούς
(πρόκληση οστεοπόρωσης με αφαίρεση ωοθηκών)

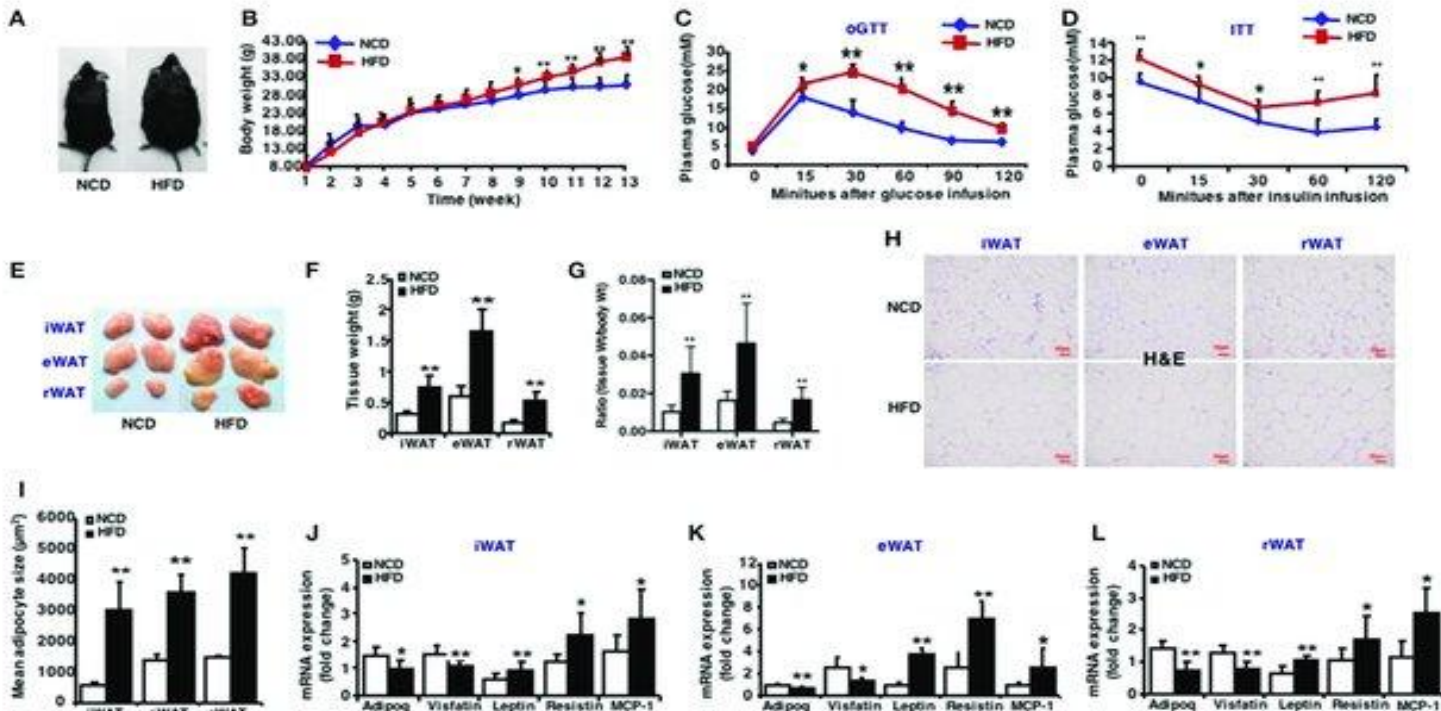
Γενετική τροποποίηση

Με Διαιτητικούς Χειρισμούς



MiR-27b-3p Inhibition Enhances Browning of Epididymal Fat in High-Fat Diet Induced Obese Mice

Jing Yu^{1*}, Yifan Lv^{1*}, Fengliang Wang^{2*}, Xiaocen Kong¹, Wenjuan Di¹, Juan Liu¹, Yunlu Sheng¹, Shan Lv¹ and Guoxian Ding^{1*}



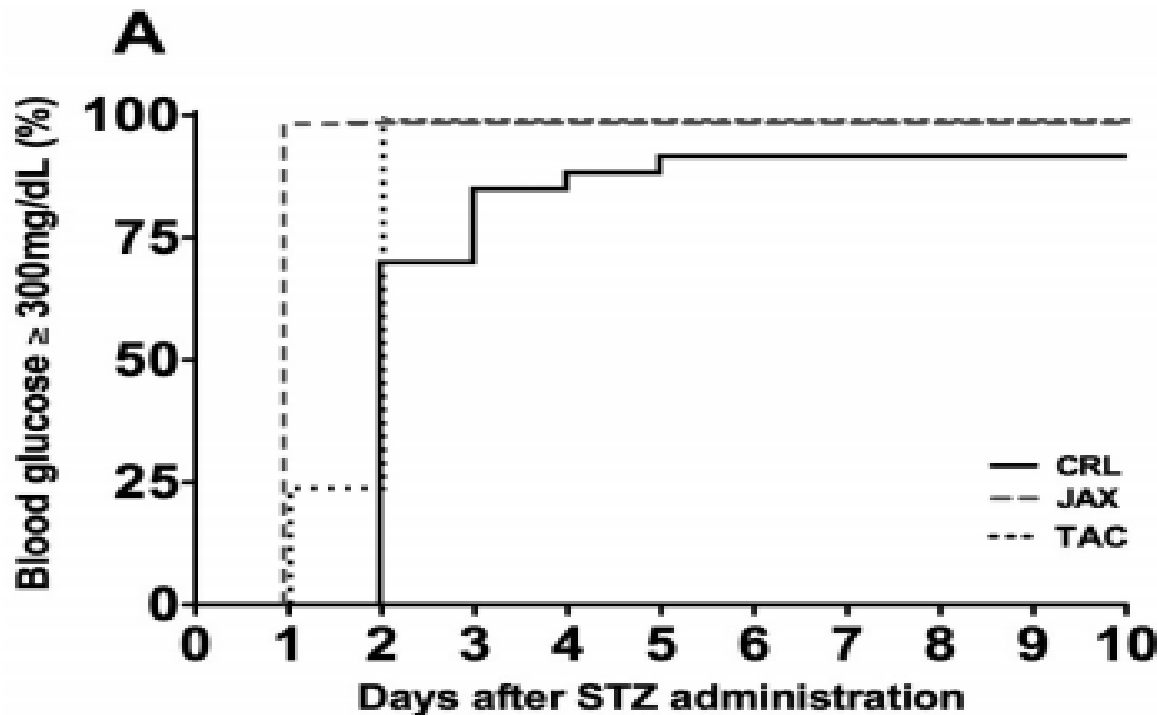
Με Φαρμακευτικούς Χειρισμούς

Comparative Medicine
Copyright 2011
by the American Association for Laboratory Animal Science

Vol 61, No 4
August 2011
Pages 356-360

The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model: Differences between Animals from Different Sources

Melanie L Graham,¹ Jody L Janecek, Jessica A Kittredge, Bernhard J Hering, and Henk-Jan Schuurman



Με Χειρουργικούς Χειρισμούς

EXCLI Journal 2020;19:89-107 – ISSN 1611-2156

Received: November 15, 2019, accepted: December 19, 2019, published: January 10, 2020

Review article:

OVARIECTOMIZED RAT MODEL OF OSTEOPOROSIS: A PRACTICAL GUIDE

Nasibeh Yousefzadeh^a, Khosrow Kashfi^b, Sajad Jeddi^{a*}, Asghar Ghasemi^a

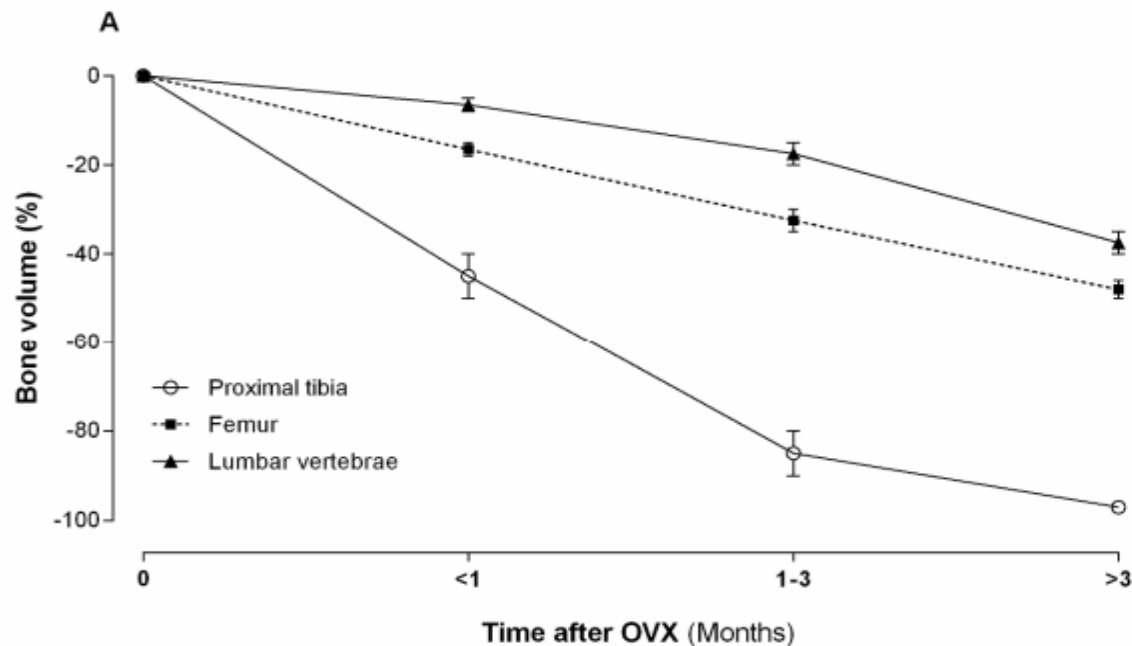
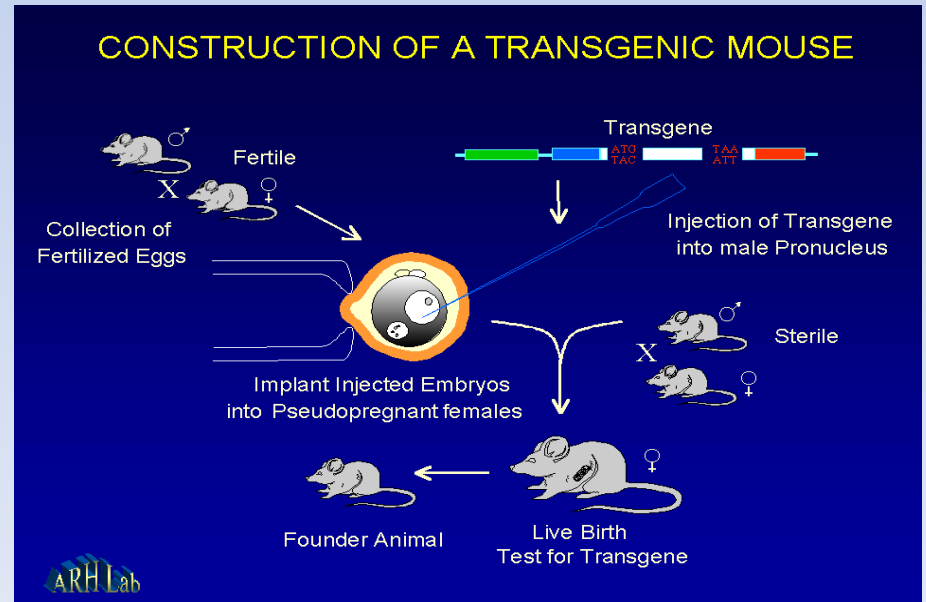


Figure 2: Effect of ovariectomy (OVX) on trabecular bone volume of proximal tibia, lumbar vertebrae and femur in rat

Με γενετική τροποποίηση

Γενετικά τροποποιημένα ζώα (genetically modified)
Στο γονιδίωμα των ζώων έχει **προστεθεί** ξένο DNA
(διαγονιδιακά, transgenic, knock-in) ή έχει **αφαιρεθεί**
DNA (knock-out).



Featured Diabetes & Obesity Models by Research Area

Hyperglycemia

PAGE	GENE/ALLELE	STOCK NO.	STRAIN
18		000648	AKR/J
19		003072	ALS/LtJ
20		000664	C57BL/6J
21		000654	CBA/CaJ
22		001976	NOD/LtJ
23		005067	NZL/LtJ
25		005314	TALLYHO/Jng
27		004456	NONcNZO10/LtJ
27	<i>A^y</i>	000021	B6.Cg- <i>A^y</i> /J
27	<i>A^y</i>	002468	KK.Cg- <i>A^y</i> /J
29	<i>CALM1</i> TAg	005564	FVB(Cg)-Tg(Ins2-C.ALM1)26Ove Tg(Cryaa-TAg)1Ove/PncJ
32	<i>Cyb5r4^{tm113jfb}</i>	005517**	B6.129S4- <i>Cyb5r4^{tm113jfb}</i> /HfbJ
32	<i>Cyb5r4^{tm113jfb}</i>	005516**	C.129S4- <i>Cyb5r4^{tm113jfb}</i> /HfbJ
38	<i>HD</i>	002810	B6CBA-Tg(HDexon1)62Gpb/1J
47	<i>Lep^{ob}</i>	000632	B6.V- <i>Lep^{ob}</i> /J
48	<i>Lep^{db}</i>	000697	B6.Cg- <i>m</i> +/+ <i>Lep^{db}</i> /J
49	<i>Lep^{db}</i>	000642	BKS.Cg- <i>m</i> +/+ <i>Lep^{db}</i> /J

Hyperinsulinemia

PAGE	GENE/ALLELE	STOCK NO.	STRAIN
19		003072	ALS/LtJ
20		000664	C57BL/6J
21		000654	CBA/CaJ
25		005314	TALLYHO/JngJ
27	<i>A^y</i>	000021	B6.Cg- <i>A^y</i> /J
27	<i>A^y</i>	002468	KK.Cg- <i>A^y</i> /J
35	<i>H2^b</i>	000438	C3.SW- <i>H2^b</i> /SnJ
47	<i>Lep^{ob}</i>	000632	B6.V- <i>Lep^{ob}</i> /J
48	<i>Lep^{db}</i>	000697	B6.Cg- <i>m</i> +/+ <i>Lep^{db}</i> /J
49	<i>Lep^{db}</i>	000642	BKS.Cg- <i>m</i> +/+ <i>Lep^{db}</i> /J
50	<i>Lep^{db}</i>	005736	BKS.Cg- <i>m</i> +/+ <i>Lep^{db}</i> /J- <i>cadre</i> /J
59	<i>Ucp2^{tm1Lowl}</i>	005934**	B6.129S4- <i>Ucp2^{tm1Lowl}</i> /J

Hypoglycemia

PAGE	GENE/ALLELE	STOCK NO.	STRAIN
33	<i>Dgat2^{tm1Rvj}</i>	005951*	B6.129- <i>Dgat2^{tm1Rvj}</i> /J
59	<i>Ucp2^{tm1Lowl}</i>	005934**	B6.129S4- <i>Ucp2^{tm1Lowl}</i> /J

* Strains Under Development

**Strains Newly Available in the last six months

Τομείς/Νοσήματα για τα οποία επιλέγονται οι μύες

- Τοξικολογία, φαρμακολογία
- Γήρανση
- Παχυσαρκία
- Διαβήτης
- Λευχαιμία
- Νοσήματα καρδιοαγγειακού
- Καρκίνος
- Ακτινοευαισθησία
- Οστεοπόρωση
- Μελέτες εθισμού
- Μελέτες οίνοπνεύματος
- Πολυωοθηλακιορρηξία
- Μοντέλο «γενικής χρήσης»



Τομείς/Νοσήματα για τα οποία επιλέγονται οι επίμυες

- Τοξικολογία, φαρμακολογία
- Γήρανση
- Οστεοπόρωση
- Παχυσαρκία
- Υπερλιπιδαιμία
- Διαβήτης
- Υπέρταση
- Νεφρίτιδες
- Μεταμοσχεύσεις
- Μοντέλο αλλεργικών αναπνευστικών νοσημάτων
- Μοντέλο χειρουργικής
- Μοντέλο «γενικής χρήσης»



Τομείς/Νοσήματα για τα οποία επιλέγονται οι κόνικλοι

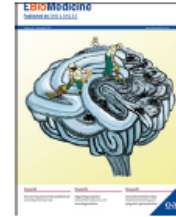
- Αθηρωμάτωση
- Ανοσολογία
- Καρδιομυοπάθεια
- Ορθοπαιδική
- Οφθαλμολογία





Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

Review

Bridging animal and clinical research during SARS-CoV-2 pandemic: A new-old challenge

Martin S. Winkler^{a,#}, Tomasz Skirecki^{b,#}, Frank M. Brunkhorst^{c,d}, Sara Cajander^e, Jean-Marc Cavaillon^f, Ricard Ferrer^{g,h}, Stefanie B. Flohéⁱ, Alberto García-Salido^j, **Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{ik}**, Massimo Girardis^l, Matthijs Kox^m, Gunnar Lachmann^{n,o}, Ignacio Martin-Loeches^p, Mihai G. Netea^q, Thibaud Spinetti^r, Joerg C. Schefold^r, Antoni Torres^s, Florian Uhle^t, Fabienne Venet^{u,v}, Sebastian Weis^{c,w}, André Scherag^x, Ignacio Rubio^c, Marcin F. Osuchowski^{y,*}

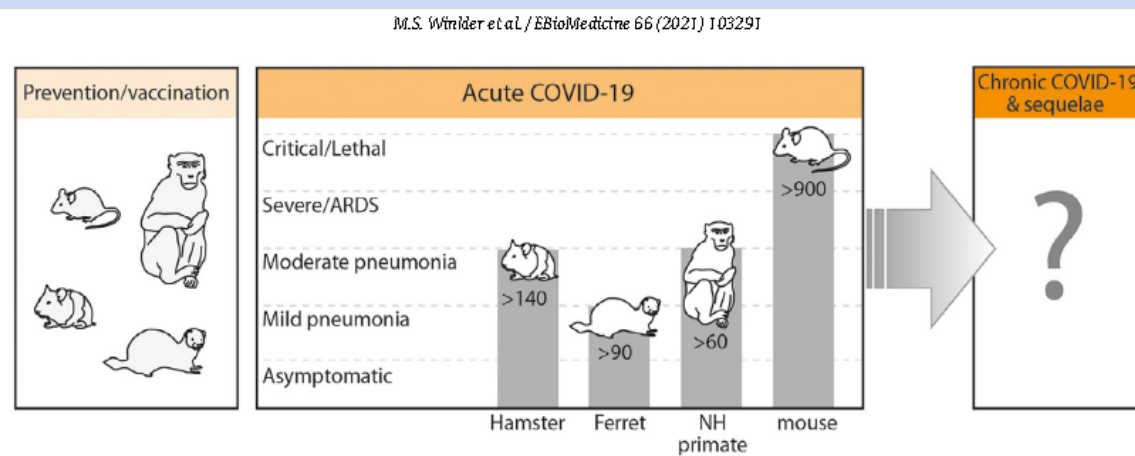
3. Current limitations in SARS-CoV-2/COVID-19 animal modeling

4. Animal models to test anti-COVID-19 therapies

5. Utility of animal models in vaccine development

8. Interaction between clinical and animal research

M.S. Winkler et al. / EBioMedicine 66 (2021) 103291



Animal models for COVID-19

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>

Received: 22 June 2020

Accepted: 15 September 2020

Published online: 23 September 2020

César Muñoz-Fontela^{1,2}, William E. Dowling³, Simon G. P. Funnell⁴, Pierre-S. Gsell⁵, A. Ximena Riveros-Balta⁶, Randy A. Albrecht⁶, Hanne Andersen⁷, Ralph S. Baric⁸, Miles W. Carroll⁴, Marco Cavaleri⁹, Chuan Qin¹⁰, Ian Crozier¹¹, Kai Dallmeier¹², Leon de Waat¹³, Emmie de Wit¹⁴, Leen Delang¹², Erik Dohm¹⁵, W. Paul Duprex¹⁶, Darryl Falzarano¹⁷, Courtney L. Finch¹⁸, Matthew B. Frieman¹⁹, Barney S. Graham²⁰, Lisa E. Gralinski⁸, Kate Guilfoyle¹³, Bart L. Haagmans²¹, Geraldine A. Hamilton²², Amy L. Hartman¹⁶,

Review

Table 1 | SARS-CoV-2 Infection in humans and in animal models

Trait	Organism
Virus replication	
Upper respiratory tract	Humans, mice, ferrets, non-human primates, mink, cats and bats
Lower respiratory tract	Humans, mice, hamsters, ferrets and non-human primates
Other organs	Humans (GI tract, CNS and kidney), hACE2 mice (CNS), hamsters, ferrets and non-human primates (GI tract)
Clinical signs	
Fever	Humans and ferrets
Nasal discharge	Humans and ferrets
Laboured breathing	Humans and hamsters

Pneumonia

Bilateral lung involvement	Humans, hamsters and non-human primates
Ground-glass opacities	Humans, hamsters and non-human primates
Focal oedema and inflammation	Humans, hamsters, ferrets and non-human primates
ARDS	Humans
Transmission	Humans, hamsters, ferrets, cats and bats

Immunology

Seroconversion	Humans, mice, hamsters, ferrets, non-human primates and bats
Neutralizing antibody titres	Humans, mice, hamsters, ferrets and non-human primates
T cell immunity	Humans, mice, ferrets and non-human primates
Pro-inflammatory cytokines	Humans, mice and non-human primates

Demographics

More severe disease in males	Humans, hamsters
More severe disease in older individuals	Humans, hamsters and non-human primates

Comparison of SARS-CoV-2 infection in animal models and humans. CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

Muñoz-Fontela et al, Nature 586: 509–515, 2020

Animal models for COVID-19

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>

Received: 22 June 2020

Accepted: 15 September 2020

Published online: 23 September 2020

César Muñoz-Fontela^{1,2}, William E. Dowling³, Simon G. P. Funnell⁴, Pierre-S. Gsell⁵, A. Ximena Riveros-Balta⁵, Randy A. Albrecht⁶, Hanne Andersen⁷, Ralph S. Baric⁸, Miles W. Carroll⁴, Marco Cavaleri⁹, Chuan Qin¹⁰, Ian Crozier¹¹, Kai Dallmeier¹², Leon de Waat¹³, Emmie de Wit¹⁴, Leen Delang¹², Erik Dohm¹⁵, W. Paul Duprex¹⁶, Darryl Falzarano¹⁷, Courtney L. Finch¹⁸, Matthew B. Frieman¹⁹, Barney S. Graham²⁰, Lisa E. Gralinski⁸, Kate Guilfoyle¹³, Bart L. Haagmans²¹, Geraldine A. Hamilton²², Amy L. Hartman¹⁶,

Review

Table 1 | SARS-CoV-2 Infection in humans and in animal models

Trait	Organism
Virus replication	
Upper respiratory tract	Humans, mice, ferrets, non-human primates, mink, cats and bats
Lower respiratory tract	Humans, mice, hamsters, ferrets and non-human primates
Other organs	Humans (GI tract, CNS and kidney), hACE2 mice (CNS), hamsters, ferrets and non-human primates (GI tract)
Clinical signs	
Fever	Humans and ferrets
Nasal discharge	Humans and ferrets
Laboured breathing	Humans and hamsters

Pneumonia

Bilateral lung involvement	Humans, hamsters and non-human primates
Ground-glass opacities	Humans, hamsters and non-human primates
Focal oedema and inflammation	Humans, hamsters, ferrets and non-human primates
ARDS	Humans
Transmission	Humans, hamsters, ferrets, cats and bats

Immunology

Seroconversion	Humans, mice, hamsters, ferrets, non-human primates and bats
Neutralizing antibody titres	Humans, mice, hamsters, ferrets and non-human primates
T cell immunity	Humans, mice, ferrets and non-human primates
Pro-inflammatory cytokines	Humans, mice and non-human primates

Demographics

More severe disease in males	Humans, hamsters
More severe disease in older individuals	Humans, hamsters and non-human primates

Comparison of SARS-CoV-2 infection in animal models and humans. CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

Muñoz-Fontela et al, Nature 586: 509–515, 2020



OPEN **An animal model of limitation of gut colonization by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* using rifaximin**

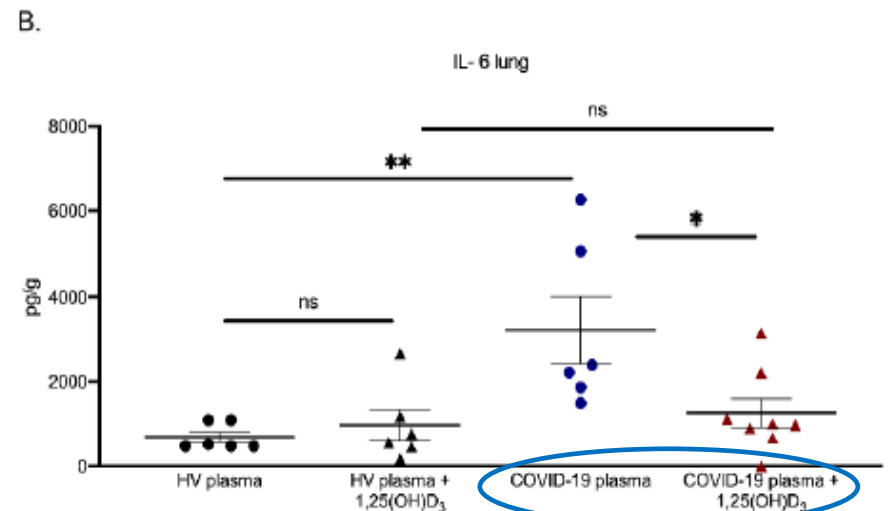
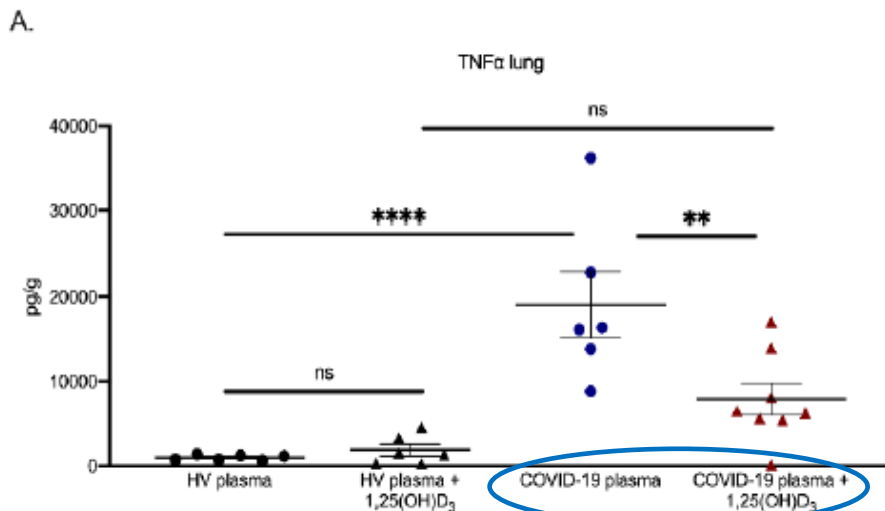
Eleni Xenofontos¹, Georgios Renieris¹, Maria Kalogridi¹, Dionyssia-Eirini Droggiti¹, Kalliopi Synodinou¹, Georgia Damoraki¹, Panagiotis Koufargyris¹, Labros Sabracos¹ & Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{1,2✉}

Current knowledge suggests that infection by carbapenem-resistant enterobacteria is preceded by gut colonization. It is hypothesized that colonization is eradicated by non-absorbable antibiotics like rifaximin. We investigated the effect of rifaximin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in vitro and in a mouse model. We studied the in vitro efficacy of rifaximin against 257 CRKP clinical isolates, 188 KPC producers and 69 OXA-48 producers, by minimum inhibitory concentration and time-kill assays. We then developed a model of gut colonization by feeding 30 C57Bl6 mice with 10^9 cfu of one KPC-KP isolate for 7 days; mice were pre-treated orally with saline, omeprazole or ampicillin. Then, another 60 mice with established KPC-2 gut colonization received orally for 7 consecutive days rifaximin 180 mg/kg dissolved in ethanol and 4% bile or vehicle. On days 0, 3 and 7 stool samples were collected; mice were sacrificed for determination of tissue outgrowth. At a concentration of 1000 µg/ml rifaximin inhibited 84.8% of CRKP isolates. A $3 \times \log_{10}$ decrease of the starting inoculum was achieved by 100, 250 and 500 µg/ml of rifaximin after 24 h against 25, 55 and 55% of isolates. Pre-treatment with ampicillin was necessary for gut colonization by KPC-KP. Treatment with rifaximin succeeded in reducing KPC-KP load in stool and in the intestine. Rifaximin inhibits at clinically meaningful gut concentrations the majority of CRKP isolates and is efficient against gut colonization by KPC-KP.

**Association of Vitamin D with severity and outcome of COVID-19:
Clinical and Experimental Evidence**

Renieris G, Foutadakis S, Andriopoulou T, Spanou V-M, Droggiti D-E, Kafousopoulos D, Gkavogianni T, Damoraki G, Vatsellas G, Giamarellos-Bourboulis EJ

adaptive immune dysregulation [24]. In our animal model, vitamin D was administered early i.e. in parallel to animal challenge. The prevention of lung inflammation, as shown by the reduction of TNF α ; IL6; IFN γ and MPO in murine lung specimens, was associated with the down-regulation of several pro-inflammatory processes including natural killer cell chemotaxis, lymphocytes migration and cytokine-mediated signalling pathways.





ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

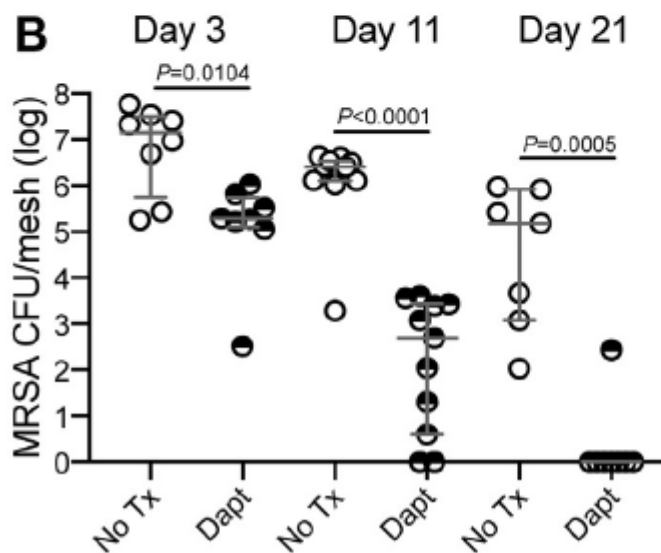
journal homepage: www.JournalofSurgicalResearch.com

Check for updates

Practical Mouse Model to Investigate Therapeutics for *Staphylococcus aureus* Contaminated Surgical Mesh Implants

Madison M. Collins, PhD,^{a,1} Brent Race, DVM,^{a,1} Ronald J. Messer, MA,^a Chase Baune, BSc,^a Scott D. Kobayashi, PhD,^b Dan Long, BA, BSc,^c Katie Williams, BSc,^a Aaron M. Hasenkrug, MD,^d Kim Hasenkrug, PhD,^{a,*} and Natalia Malachowa, PhD^{b,**}

compared to no treatment controls (Fig. 3A). At days 3, 11, and 21, mice from each group were euthanized for bacterial load analysis of excised mesh (Fig. 3B). After 3 dpi, MRSA CFU counts were reduced by approximately two logs compared to untreated controls (Fig. 3B) with an even greater decrease by day 11. **By day 21, no bacteria were recovered from excised mesh in seven of eight animals treated with a single dose of antibiotic.** Thus, a single dose delivered at the time of surgery appeared as effective as daily therapy for 10 consecutive days (compare Figs. 2B, 2C and, 3B).



Μεταφραστικότητα ερευνών

Received: 10 April 2018 | Accepted: 2 May 2018

DOI: 10.1002/ame2.12020

REVIEW ARTICLE



frontiers | Frontiers in Molecular Neuroscience

TYPE Review
PUBLISHED 28 August 2023
DOI 10.3389/fnmol.2023.1221665

Choosing the right animal model for infectious disease research

James R. Swearingen

AAALAC International, Frederick, MD, USA

Correspondence

James R. Swearingen, AAALAC International, Frederick, MD, USA.
Email: jswearengen@aaalac.org

Abstract

A complex biological system is often required to study the myriad of host interactions associated with infectious diseases, especially since the current biology has reached the molecular level. The use of animal models is in



OPEN ACCESS

EDITED BY
Han Wang,
Soochow University, China

REVIEWED BY
Karen Mruk,
East Carolina University, United States
Aleksandra Siekierska,
KU Leuven, Belgium

*CORRESPONDENCE
Kinga Gawel
✉ kingagawel@umlub.pl

RECEIVED 12 May 2023

Zebrafish as a robust preclinical platform for screening plant-derived drugs with anticonvulsant properties—a review

Bartosz Knap¹, Dorota Nieoczym², Uday Kundap³, Kamila Kusio-Targonska¹, Wirginia Kukula-Koch⁴, Waldemar A. Turski¹ and Kinga Gawel^{1*}

Mukherjee *et al. Laboratory Animal Research* (2022) 38:18
<https://doi.org/10.1186/s42826-022-00128-1>

Laboratory Animal Research

REVIEW

Open Access

Role of animal models in biomedical research: a review



P. Mukherjee^{1†}, S. Roy^{1†}, D. Ghosh² and S. K. Nandi^{2*}

Μεταφραστικότητα ερευνών

Advocates of animal testing

Testing advocates argue that:

It would be unethical to test substances or drugs with potentially adverse side-effects on human beings. ☐

Controlled experiments involve introducing only one variable at a time, which is why animals are experimented on while confined inside a laboratory. Human beings could not be confined in this way. ☐

There is no substitute for the living systems necessary to study interaction among cells, tissue, and organs. Animals are good surrogates because of their similarities to humans. ☐

There is no substitute for psychiatric studies (e.g., antidepressant clinical trials) that require behavioral data.

There is no substitute for studies of the infection of a host. For example, infection with hepatitis, malaria or monoclonal antibodies all have unique advantages in chimpanzees.

Animals have shorter life and reproductive spans, meaning that several generations can be studied in a relatively short time.

Animals can be bred especially for animal-testing purposes, meaning they arrive at the laboratory free from disease.

Humans that use medicine derived from animal research are healthier. ☐

Animals receive more sophisticated medical care because of animal tests that have led to advances in veterinary medicine. ☐

Opponents of animal testing

Opponents argue that:

The suffering of the animals is excessive in relation to whatever benefits may be reaped. ☐ Some opponents, particularly supporters of animal rights, argue further that any benefits to human beings cannot outweigh the suffering of the animals, and that human beings have no moral right to use individual animals in ways that do not benefit that individual.

In practice, there is widespread abuse of animals.

Animals do not consent to being tested upon.

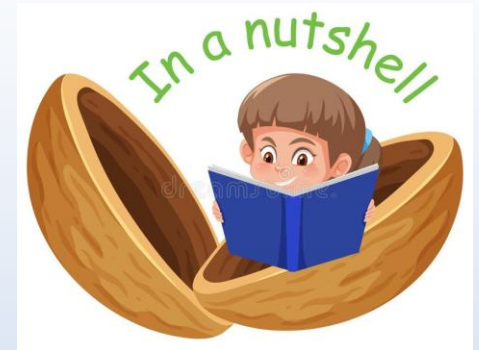
Animal testing is bad science because:

Many animal models of disease are induced and cannot be compared to the human disease. For example, although genetic ☐ and toxin-mediated animal models are now widely used to model Parkinson's disease, they argue that these models only superficially resemble the disease symptoms, without the same time course or cellular pathology ☐

Some drugs have dangerous side-effects that were not predicted by animal models. Thalidomide is often used as an example of this ☐, although when tested on pregnant animals, birth defects are seen in mice, rats, hamsters, rabbits, macaques, marmosets, dogs, cats, fish, baboons and rhesus monkeys ☐

Some drugs appear to have different effects on human and other species. Aspirin, for example, is a teratogen when given to certain animals in high doses ☐, but there is conflicting evidence regarding its effect on human embryos.

Εν κατακλείδι



- Εκτενή ενημέρωση
- Επιλογή του καταλληλότερου πειραματικού προτύπου με βάση την ακρίβεια της αναπαραγωγής της νόσου
- Έλεγχος εξωγενών & ενδογενών παραγόντων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

