

Mô hình động vật bệnh lí



CBGD: ThS.GV. Trương Hải Nhung
Email: thnhung@hcmus.edu.vn

BM Sinh lí học và CNSH Động vật &PTN Tế bào gốc
(Trường ĐH Khoa học Tự nhiên)



VOI





Loài chó



Chim Hải Âu

Tính trung thực





Puffin (Chim Hải âu
rụt cổ)



Mục tiêu môn học

1. Giới thiệu về tầm quan trọng của mô hình động vật ứng dụng trong nghiên cứu y sinh, giảng dạy, công nghiệp dược và mỹ phẩm.

2. Giới thiệu các mô hình bệnh lý và các nguyên tắc xây dựng một số mô hình bệnh lý

3. Cung cấp các thông tin, quy trình tham khảo cho xây dựng các mô hình bệnh lý phục vụ cho các mục đích nghiên cứu và thử nghiệm.

4. Nhấn mạnh tầm quan trọng của khía cạnh đạo lý trong nghiên cứu trên động vật.

KẾ HOẠCH :

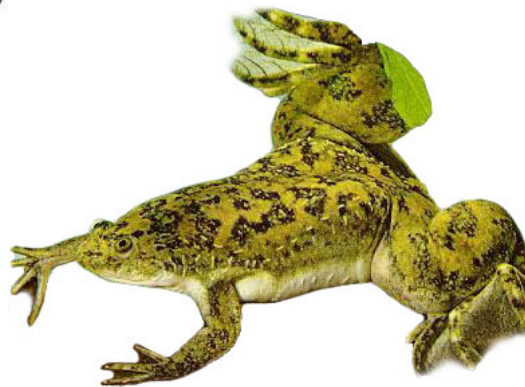
1. Seminar (35%)
2. Thi cuối kì (65%)
3. Điểm khuyến khích

Tài liệu tham khảo:

Sách:

1. P.Micheal Conn, Models for biomedical research, *Humana Press* 2008.
2. Jann Hau and Gerald L. Van Hoosier, Jr, Handbook of laboratory animal science, *CRC Press* 2003
3. Phan Kim Ngọc & Phạm Văn Phúc, Công nghệ Sinh học người và động vật, NXB Giáo dục
4. Phan Kim Ngọc & cs, Công nghệ tế bào gốc, NXB Giáo dục.
5. Một số từ khóa: mô hình động vật, động vật bệnh lý, animal model, animal science, animal models of disease, animal model in biomedical research,....

I. Giới thiệu



MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH

Là ngành học mang lại:

- Giá trị khoa học và giá trị ứng dụng cao và là **chìa khóa vàng** trong nghiên cứu điều trị y sinh học
- Giá trị kinh tế: mang lợi nhuận siêu khổng lồ



Lịch sử sử dụng động vật trong nghiên cứu

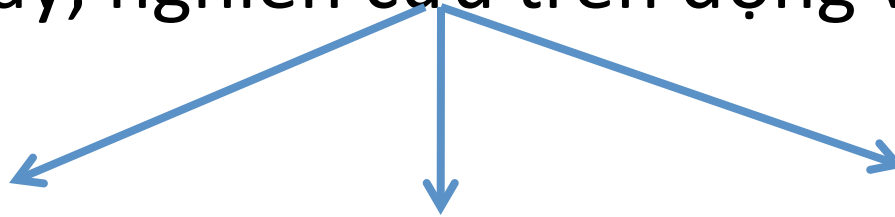
- Tỉ lệ thứ 2 Trước Công Nguyên, Galen (triết gia người Hylap) đã nghiên cứu trên lợn, khỉ không đuôi.

Theo Galen: tất cả các thông tin rút ra từ nghiên cứu ĐV có thể áp dụng trực tiếp trên người

- Tỉ lệ 16: Sai lầm của Galen mới được nhận thấy

Lịch sử (tt)

- $\frac{1}{4}$ đầu Tk¹ 19, nghiên cứu Đv chiếm $\frac{1}{3}$ các nghiên cứu y sinh
- Từ 1901, $\frac{2}{3}$ và 7 trong 10 giải Nobel Y sinh gần đây nhất là dựa trên nghiên cứu ở động vật
- Ngày nay, nghiên cứu trên động vật để



Thăm dò cơ chế
bệnh và chẩn đoán

Liệu pháp điều
trị mới

Khảo sát tác
dụng thuốc mới

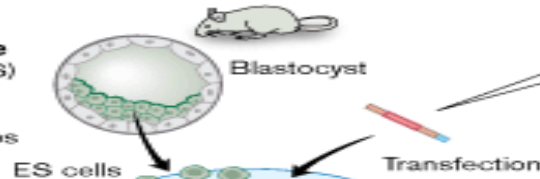
Lịch sử (tt)

- 1865, Claude Bernard xuất bản cuốn “*An Introduction to the Study of Experimental Medicine*” **được xem là ấn bản đầu tiên về “*induced animal model*” (động vật mô hình do cảm ứng)**
- Louis Pasteur và Robert Koch (thuyết bệnh sinh) **điểm mới** là sử dụng mô hình động vật bệnh nhiễm và sàng lọc, đánh giá các thuốc kháng khuẩn mới

General strategy for gene targeting in mice

Step 1 Gene targeting in ES cells

1. ES cell culture
Embryonic stem (ES) cells are cultivated from mouse pre-implantation embryos (blastocysts).



4. Proliferation of targeted ES cell
Selection for presence of *neo^r* and absence of HSV-tk enriches targeted ES cells.

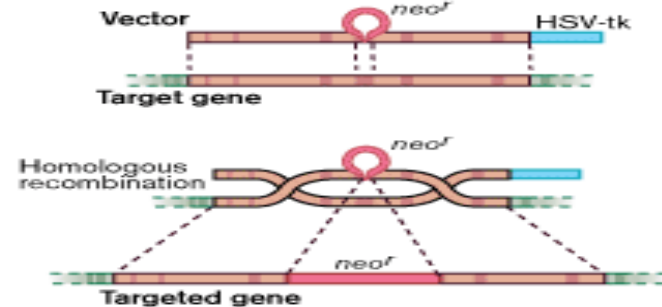


2. Construction of targeting vector

The vector contains pieces of DNA that are homologous to the target gene, as well as inserted DNA which changes the target gene and allows for positive-negative selection.

3. ES cell transfection

The cellular machinery for homologous recombination allows the targeting vector to find and recombine with the target gene.



Step 2 From gene targeted ES cells to gene targeted mice

5. Injection of ES cells into blastocysts

The targeted ES cells are injected into blastocysts...

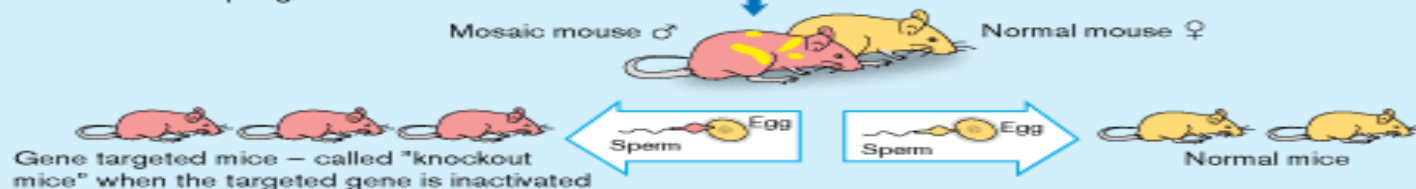
...where they mix and form a mosaic with the cells of the inner cell mass from which the embryo develops.

The injected blastocysts are implanted into a surrogate mother where they develop into mosaic embryos.



6. Birth and breeding of mosaic mice

The mosaic mice mate with normal mice to produce both gene targeted and normal offspring.



- **Bệnh bại liệt**

- Landsteiner và Popper đã nhiễm được bệnh này vào khỉ
- Salk và Sabin phát triển vaccine thông qua nghiên cứu trên gà và khỉ.



- **Bệnh tiểu đường (Diabetes)**

- Banting và Best chỉ ra tầm quan trọng của insulin trên chó.

Tại sao không thể thay thế mô hình động vật trong nghiên cứu y sinh?

Trên nguyên tắc có thể thay thế bằng

- Mô hình điện toán
- Mô hình dòng tế bào
- Hay các mô hình phi động vật khác

VD: Mô hình điện toán dùng để sàng lọc mức độ gây độc của các chất...

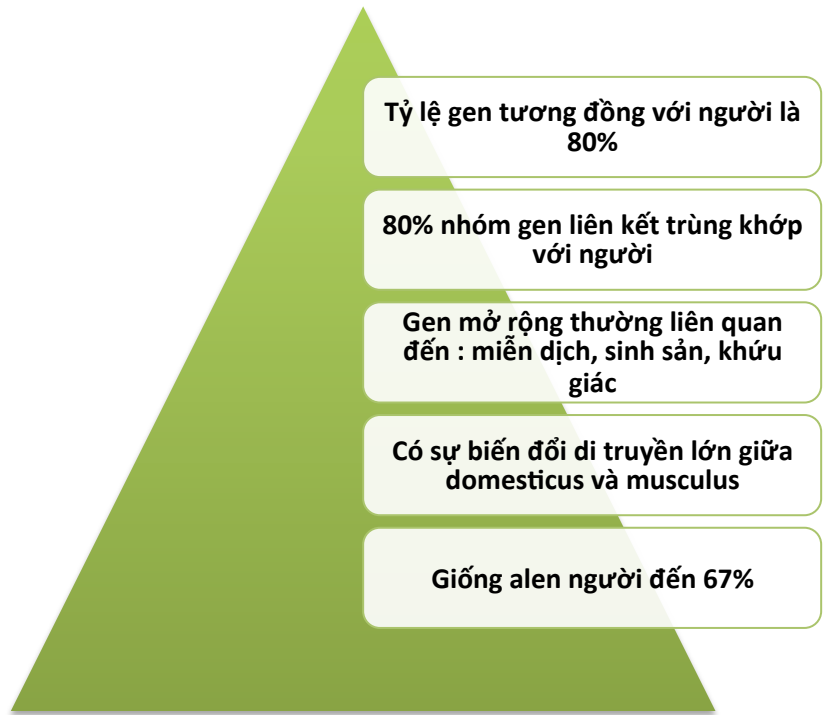
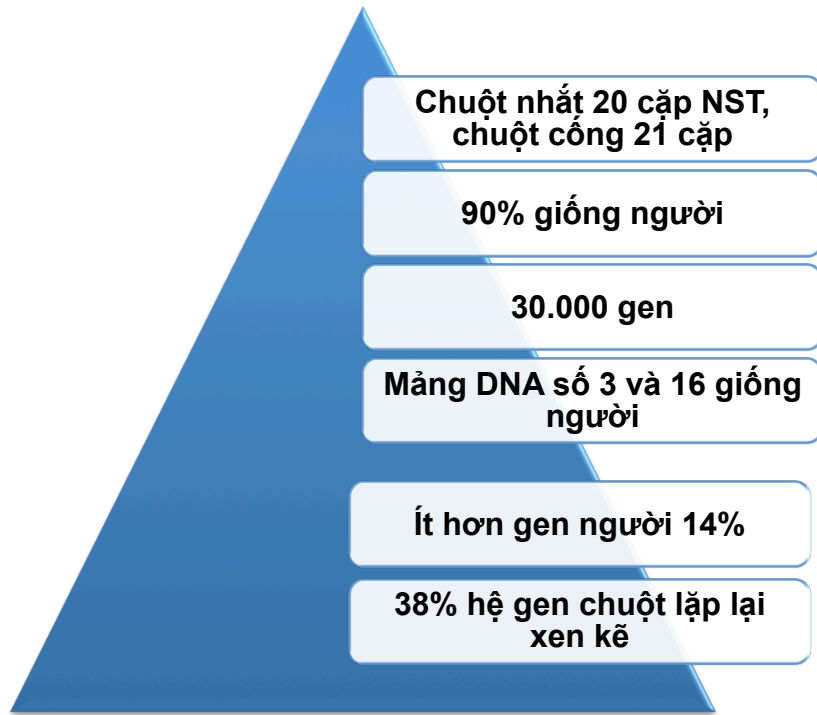
Tuy nhiên Mô hình động vật vẫn giữ 1 giá trị nhất định và khó mà thay thế bằng 1 mô hình phi động vật nào được.

Vd: Bệnh mù, bệnh cao huyết áp....

Động vật nào được sử dụng trong nghiên cứu y sinh

- Chuột
- Chó
- Mèo
- thỏ
- động vật chăn nuôi
- cá, ếch, chim
- linh trưởng
- nhiều động vật khác





Tại sao sử dụng động vật trong nghiên cứu

- Khám phá khoa học (To advance scientific understanding)
- Nghiên cứu bệnh (As models to study disease)
- Phát triển liệu pháp điều trị mới (To develop and test potential forms of treatment)
- Bảo vệ môi trường, bảo tồn (To protect the safety of people, animals and the environment)

II. MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

1. Khái niệm
2. Phân loại
3. Nguyên tắc xây dựng mô hình động vật
4. Giá trị kinh tế và giá trị khoa học

1. Khái niệm



- “ Một động vật có đặc tính sinh học bình thường được nghiên cứu hoặc động vật bệnh lý tự phát hoặc do cảm ứng có thể được khảo sát và những động vật có các hiện tượng tương tự các hiện tượng trên người hoặc các loài động vật khác”

(The U.S. National Research Committee on Animal Models for Research on Aging)

1. Khái niệm



“Một sinh vật sống có thể sử dụng để nghiên cứu các đặc điểm sinh học hoặc cách hoạt động, hoặc nghiên cứu các quá trình tiến triển bệnh (bệnh này có thể là tự phát hoặc do một tác nhân nào đó gây ra) và khảo sát các hiện tượng mà có 1 hoặc vài khía cạnh tương tự các hiện tượng trên con người hoặc những loài động vật khác.”

(Định nghĩa của Held dựa trên định nghĩa của Wessler)

1. Khái niệm



Tóm lại, mô hình động vật là :

Động vật có : đặc tính sinh học bình thường hoặc mang các bệnh lí mà các đặc tính sinh học hoặc tình trạng bệnh lí này có 1 hoặc nhiều điểm tương đồng với con người hay 1 loài động vật nào đó.

Các động vật có các đặc điểm như trên dùng trong nghiên cứu được gọi là động vật mô hình.

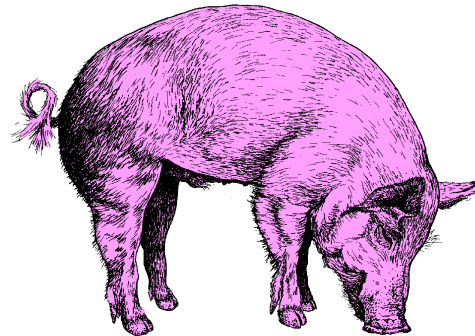
Animal Models

- Mô hình động vật bệnh lí người ('Models' of human diseases)

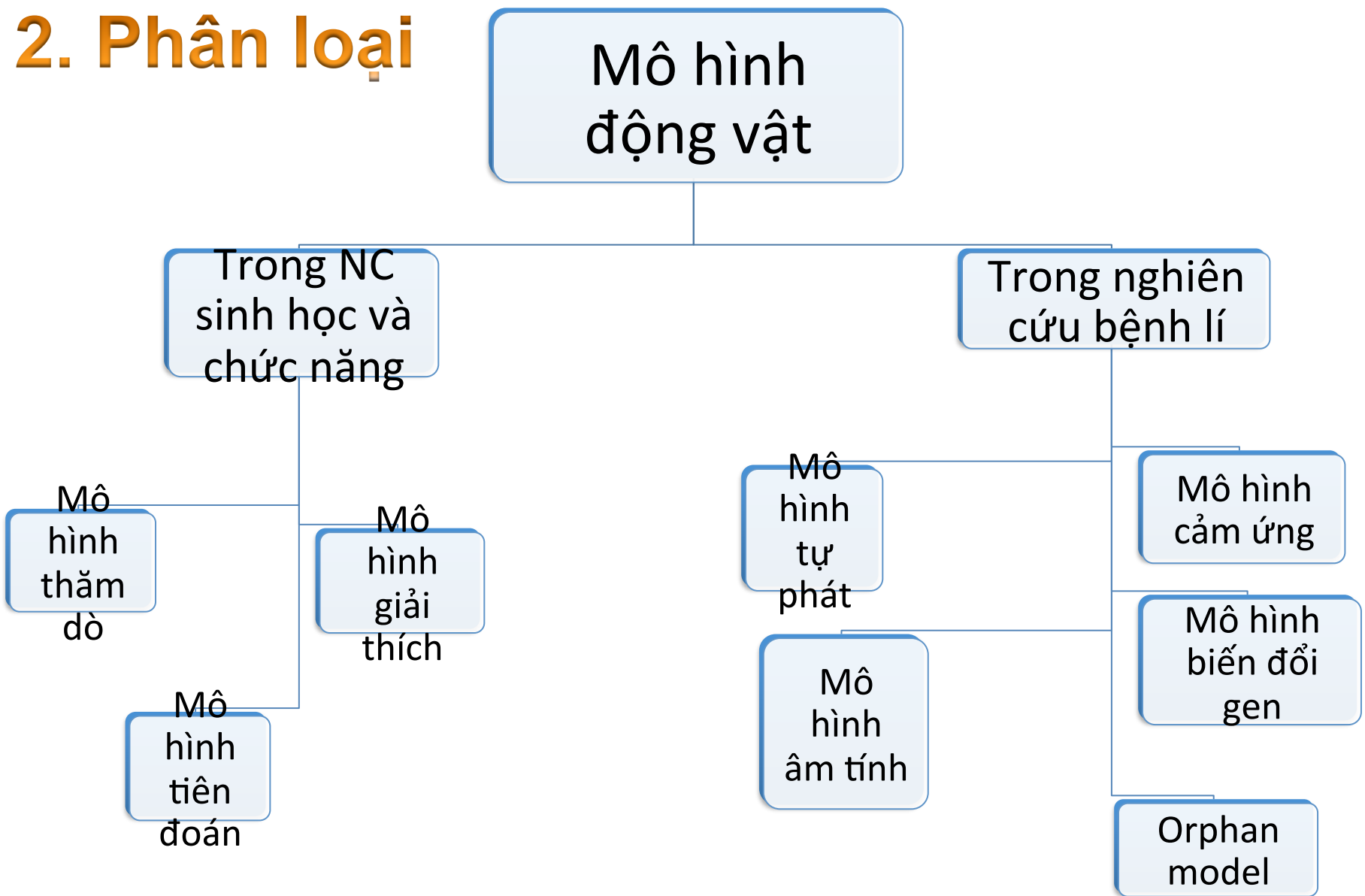
- Ví dụ:

- Bệnh tiểu đường
 - HIV
 - Alzheimer's
 - Bệnh tự miễn

- Một số động vật :
 - Chuột, chuột rat, linh trưởng, heo, thỏ, etc



2. Phân loại



2. Phân loại (tt)

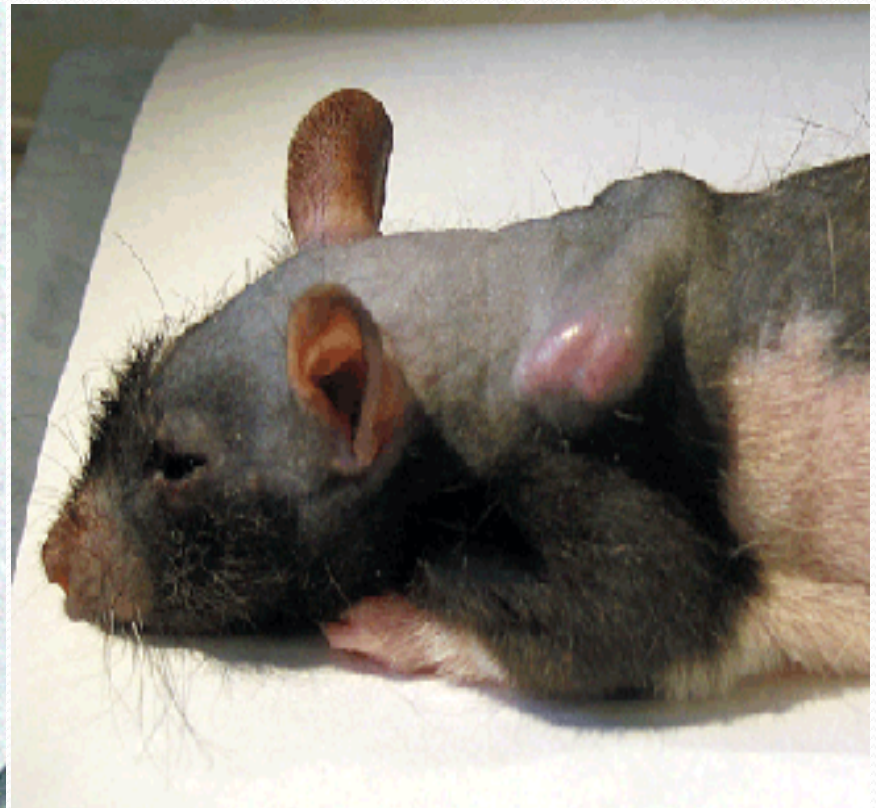
- 1. Mô hình cảm ứng (Induced models)

Mục đích nghiên cứu được cảm ứng trên động vật khỏe mạnh

- 2. Mô hình tự phát, ngẫu nhiên (về di truyền) (Spontaneous models)

Sự mô hình hóa các khiếm khuyết di truyền tương tự như trên con người. VD: chuột Nude

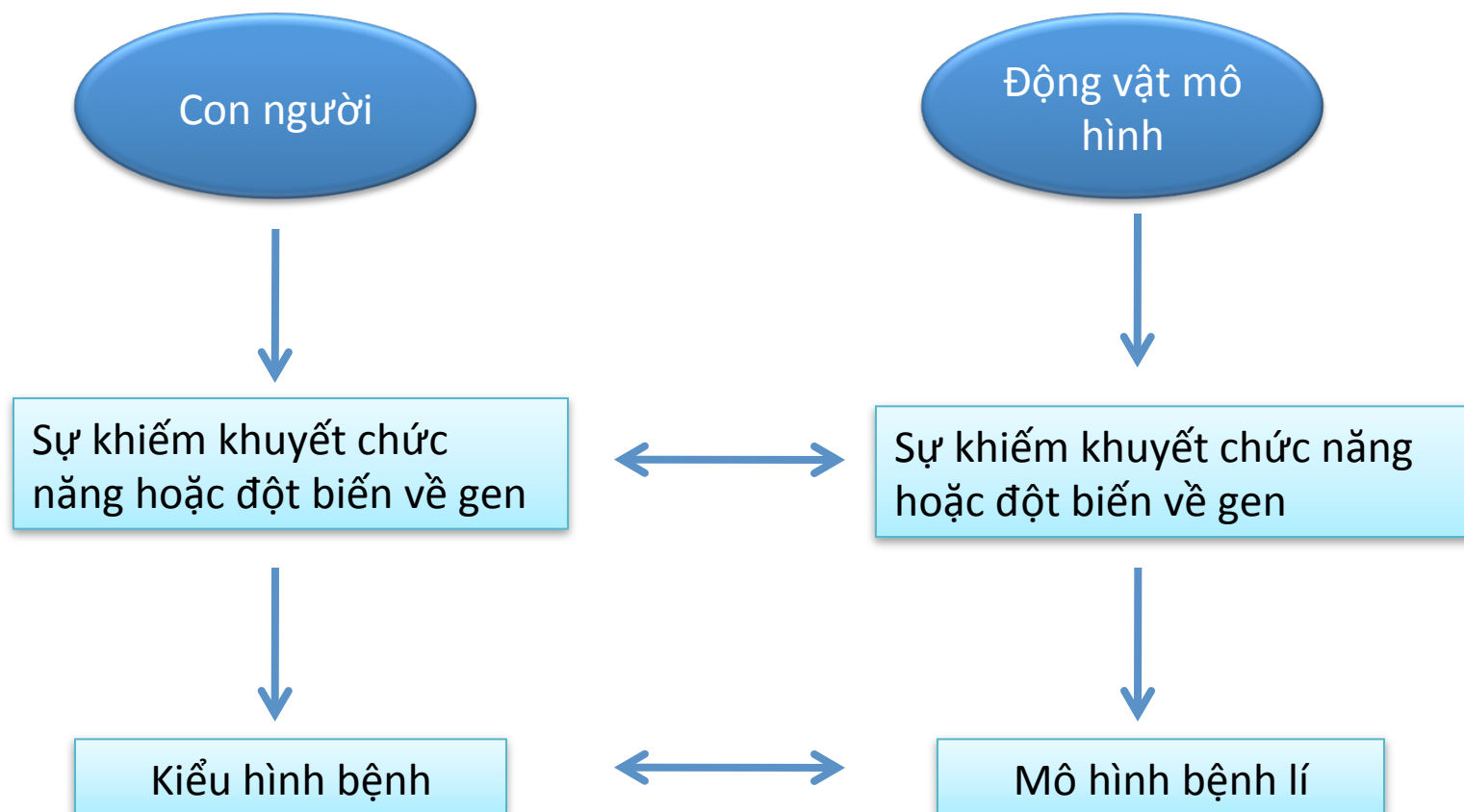
- 3. Động vật biến đổi gen (Genetically modified model)
- 4. Mô hình ĐV âm tính (negative animal models)
- 5. Orphan animal model : vd: BSE,...



Hình : Chuột mang khối u dị ghép



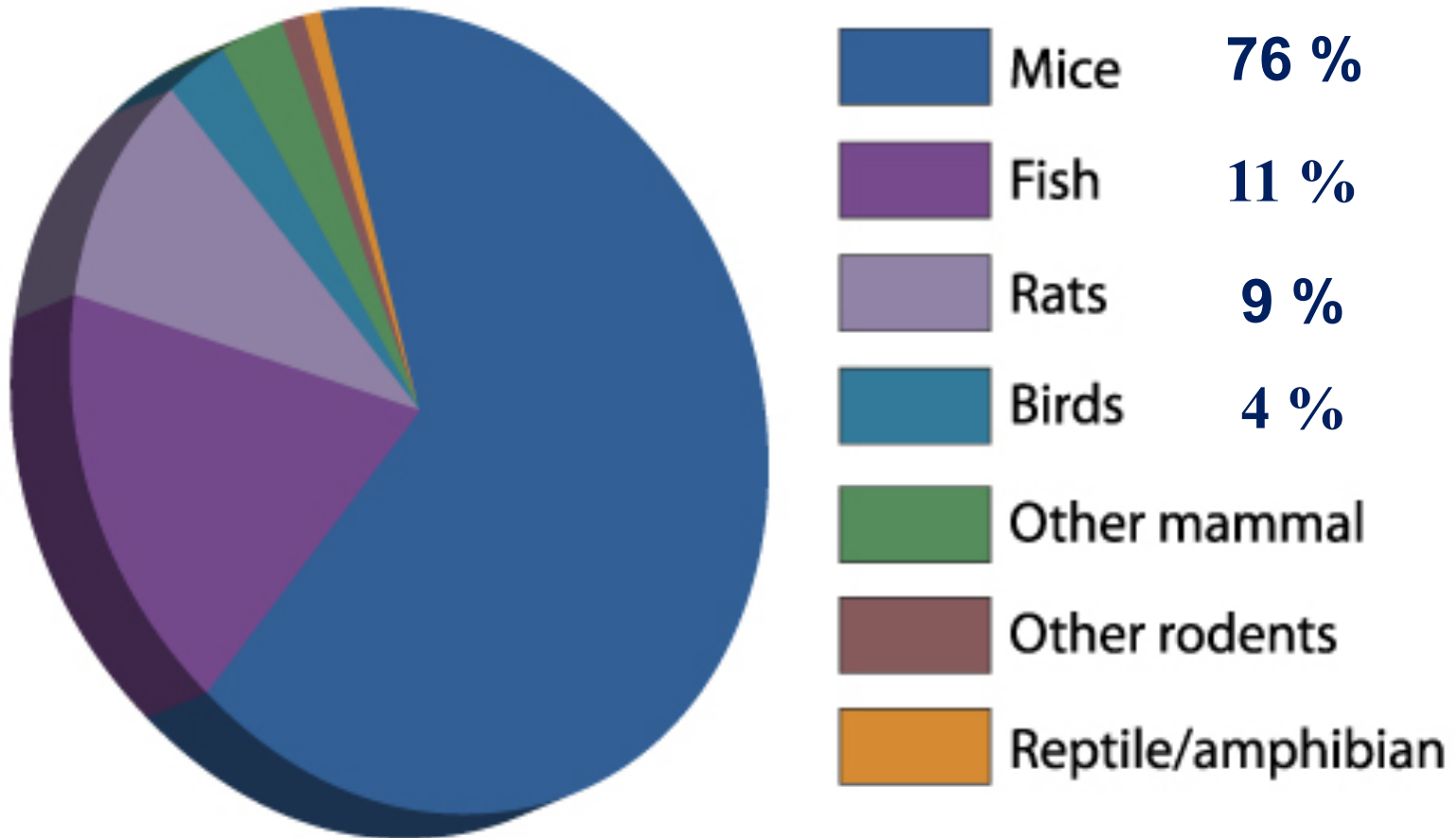
3. Nguyên tắc xây dựng mô hình động vật



4. Giá trị kinh tế và giá trị khoa học

- ▶ Hiện nay mỗi năm trong nghiên cứu khoa học đã sử dụng tới 25 triệu con chuột đặc biệt.
- ▶ Phòng thực nghiệm Jackson bang Maine, Mỹ là một cơ sở có uy tín cung cấp chuột cho nghiên cứu khoa học, mỗi năm xuất trên 2 triệu con chuột.
- ▶ Phòng thực nghiệm Charike ở Winminton, bang Massachusetts chuyên cung cấp hàng triệu động vật đặc biệt, trong đó chủ yếu là chuột cho các cơ quan nghiên cứu khoa học và các công ty chế biến thuốc, mỗi năm thu nhập do tiêu thụ những động vật này tới **gần 1 tỉ USD.**

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG ĐỘNG VẬT TRÊN THẾ GIỚI



TÌNH HÌNH SỬ DỤNG ĐỘNG VẬT TRÊN THẾ GIỚI

HOA KÌ



NHẬT BẢN



ANH



CANADA-PHÁP-
ĐỨC

41-100 TRIỆU
ĐỘNG VẬT
ĐƯỢC DÙNG
ĐỂ THÍ
NGHIỆM

5. (tt)

- ▶ Một con chuột được tạo ra với bệnh viêm khớp giá xấp xỉ 200 USD/con;
- ▶ Một con chuột mù bẩm sinh, 250 USD.
- ▶ Và nếu muốn có một con chuột được chuyển hay tạo đột biến hay tách gen theo ý muốn, bạn có thể phải chi trả đến giá 100 nghìn USD/con.
- ▶ Năm 2006, Viện Y tế Quốc gia Mỹ (NIH) đã phải chi trả đến 10 triệu đô la để mua 250 chủng chuột đã được tách gen, cùng với các dữ liệu chi tiết về sinh lý học.
- ▶ Hơn 200 bệnh khác nhau đã được ngăn chặn thông qua các nghiên cứu trên động vật



2011 Sản phẩm các loài / Lọc	Nội bộ	Ngoài *
Chuột (bố mẹ)		
Balb / c	\$ 13,30	\$ 21,30
C57 BL6	\$ 13,30	\$ 21,30
CBA	\$ 13,30	\$ 21,30
♀ cho con bú	\$ 41,37	\$ 59,77
Thời gian giao phối	\$ 47,28	\$ 67,13
Mang thai	\$ 33,98	\$ 53,64
Mới sinh ra (<6days)	\$ 5,91	\$ 7,78
Exbreeder	\$ 15,49	\$ 25,06
Chuột (Hybrid F1)		
CBA F1	\$ 14,77	\$ 26,19
♀ cho con bú	\$ 62,05	\$ 109,39
Thời gian giao phối	\$ 66,49	\$ 93,82
Mang thai	\$ 53,18	\$ 75,33
Mới sinh ra (<6days)	\$ 6,19	\$ 9,83
Exbreeder	\$ 17,73	\$ 29,80

CÁC TỔ CHỨC LỚN TÀI TRỢ DỰ ÁN SỬ DỤNG ĐỘNG VẬT THÍ NGHIỆM

NIH (MỸ)
\$12.000.000.000

WELCOME TRUST
\$14.000.000.000

NC3Rs 17.000.000
BẢNG ANH



JACKSON LABORARY \$60.000.000/năm

**Chuột viêm khớp
\$200/con**

**Chuột mù bẩm sinh
\$250/con**

**Chuột đột biến
\$100/con**

**Chuột Nuy \$200/
con**

GIÁ TRỊ KINH TẾ CỦA MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT BỆNH LÝ Ở VIỆT NAM



**Trại Chăn nuôi Suối Dầu thuộc Viện Vắc-
xin Nha Trang, và Phòng Chăn nuôi Động
vật Thí nghiệm thuộc Viện Pasteur
TP.HCM**

CHĂN NUÔI ĐỘNG VẬT TẠI TRẠI SÙI DẦU

chuột nhắt 20.000-25000
đồng/con

chuột lang thường
110.000-120.000 đồng/con

huyết thanh thô 7.000 -
10.000 lít

chuột nhắt 1-2 ngày tuổi
150.000-200.000

**Động vật phải
sạch, có lý lịch
rõ ràng khi
đưa vào thí
nghiệm**



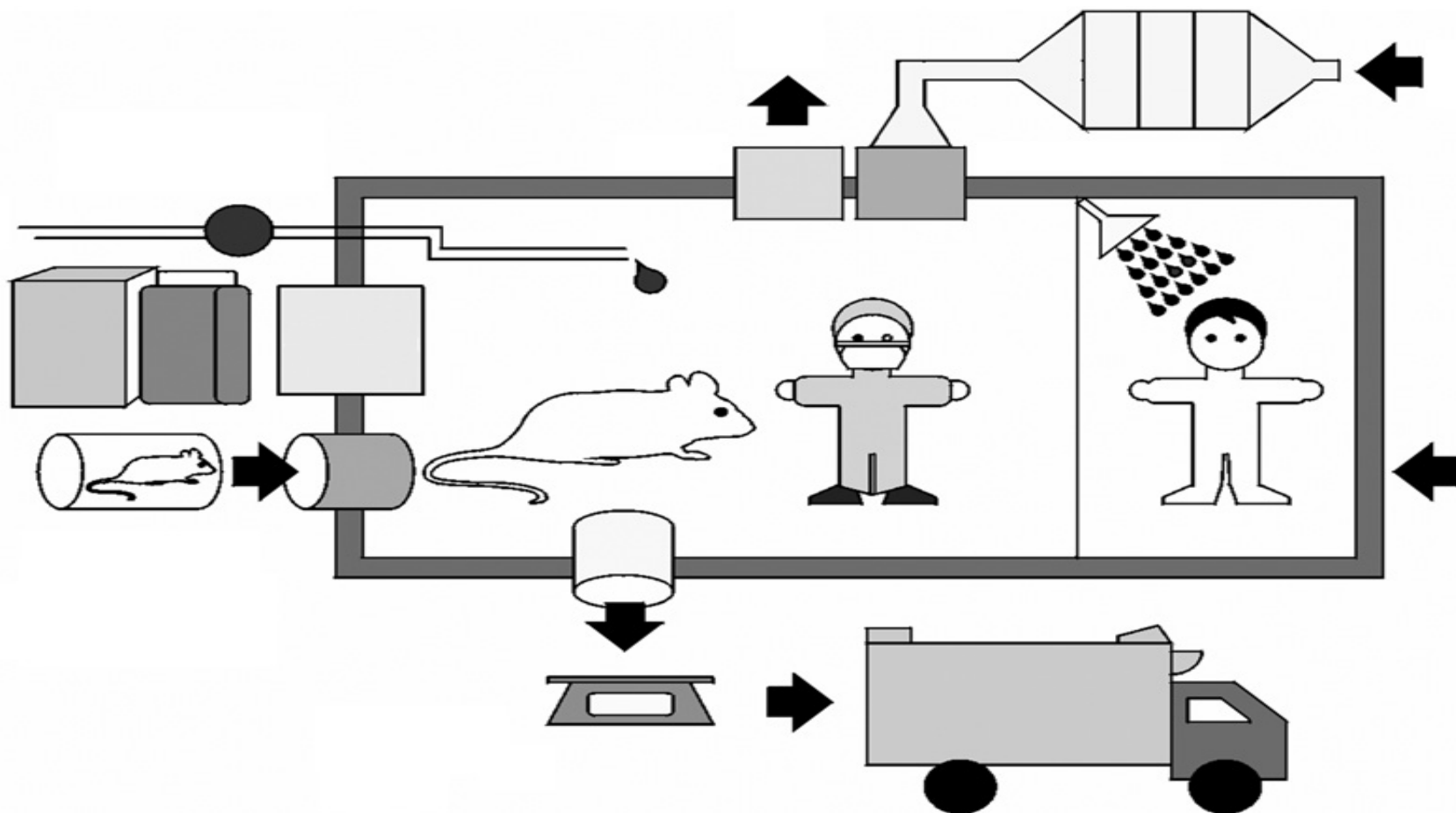


TRIỂN VỌNG PHÁT TRIỂN

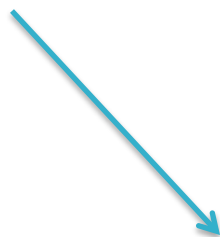
- ▶ Ngày 23/12/2010, Viện Kiểm nghiệm thuốc TW đã khởi công xây dựng khu nhà làm việc và nuôi động vật thí nghiệm cơ sở 2 tại xã Tam Hiệp, Thanh Trì, Hà Nội. Đây là một phần của dự án đầu tư tại viện với tổng kinh phí hơn **154 tỷ đồng**



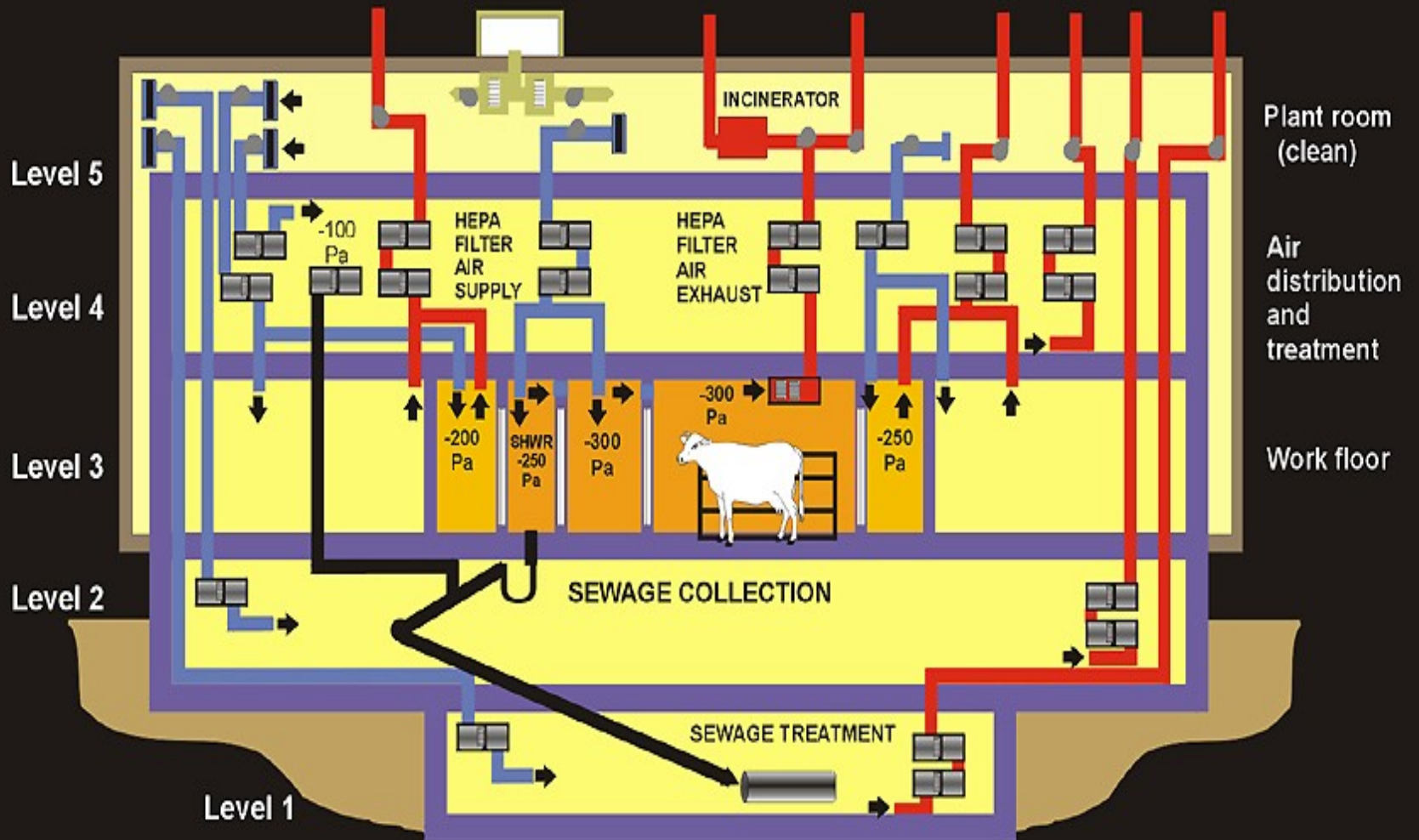
Lễ Khởi Công Nhà Làm Việc 9 tầng
và Nhà Nuôi Động Vật Thí Nghiệm 2 tầng
Khách Mời : 100 khách
Địa Điểm : Hà Nội



Mô hình PTN vô trùng trong chăn nuôi chuột thí nghiệm



BIOCONTAINMENT AT AAHL



III. Đạo lý sinh học trong sử dụng động vật trong nghiên cứu y sinh



- Các nguyên lý (nguyên tắc): “Three R”

Năm 1992, Russell và Burch đã phát thảo 3 nguyên lý :

- Refinement (sự tế nhị)
- Reduction (sự giảm bớt)
- Replacement (sự thay thế)

Một số các vấn đề khác

- ◆ Nghiên cứu về tình trạng cảm xúc, tâm lý và tập tính xã hội (lối cư xử) của các loài vật.
McDonald's (Purdue University , nghiên cứu tập tính loài heo), Burger King và KFC
- ◆ Cộng Đồng Âu Châu đã ban hành luật không cho làm chuồng hộp ngăn cách riêng từng con heo một, có hiệu lực từ năm 2012.
- ◆ Ở Đức thì chính phủ khuyến khích chủ nhân nông trại nuôi heo nên cho người tiếp xúc (human contact) với mỗi chú heo 20 giây mỗi ngày và cung cấp cho chúng các đồ chơi để ngăn ngừa chúng đánh nhau.

Hai ấn bản về khuôn khổ đạo lí trong sử dụng động vật phục vụ nghiên cứu:

◆ Qui định về nỗi đau và sự chịu đựng của động vật. Các nhà khoa học thì quan tâm đến vấn đề đạo đức từ khi Animal Welfare Act ra đời năm 1966 để đảm bảo việc sử dụng đúng động vật trong phòng thí nghiệm.

◆ Qui định về sử dụng động vật. Nếu động vật ở trạng thái tỉnh táo thì không khác gì con người, sau đó việc sử dụng bất kì động vật nào như thú cưng, như là nguồn thực phẩm và may mặc, hay dùng trong nghiên cứu thậm chí khi không làm đau chúng và tất nhiên là chúng cũng bị chết thì đạo đức chỉ trích như là sử dụng con người.

Institutional Animal Care and Use Committee



IACUC Web Address:

<http://research.unc.edu/iacuc/>

IACUC Email Address:

iacuc@med.unc.edu

IACUC Phone Number:

966-5569

Institutional Official:

Tony Waldrop, 962-1319

the end

