

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: „Kompleksowa ocena potencjalnie protekcyjnego działania kannabidiolu w doświadczalnym modelu tętniczego nadciśnienia płucnego”

2.Czas trwania projektu: 07.01.2019 – 15.10.2020

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): kannabidiol, tętnicze nadciśnienie płucne, monokrotalina

4.Cel projektu (art. 3 ustawy): Badania podstawowe - sercowo-naczyniowy układ krążenia krwi i limfy.

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension, PAH) należy do chorób rzadkich. Przebiega ono z podwyższeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, prowadząc do niewydolności prawej komory serca i w konsekwencji śmierci pacjenta. Charakteryzuje się upośledzoną funkcją tętnic płucnych, stanem zapalnym, miejscową zakrzepicą oraz zwiększonym stresem oksydacyjnym. Obecna terapia PAH, chociaż poprawia jakość życia chorego, nie pozwala na pełne wyleczenie, dlatego wciąż trwają poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Kannabidiol (CBD) jest jednym z głównych składników konopi indyjskiej i nie wywołuje zaburzeń psychicznych. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na jego potencjalne terapeutyczne, korzystne właściwości przeciwnadciśnieniowe, przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwzakrzepowe. W nielicznych pracach opisano wpływ CBD na układ krążenia zwracając uwagę na jego korzystne działania: ochronne na serce i naczynia mózgowie w modelu niedokrwienia, bezpośrednio rozkurczające izolowane naczynia krwionośne, obniżające ciśnienie krwi zarówno u szczurów, jak też u pacjentów z jego podwyższoną wartością wywołaną stresem, ochronne na śródbłonek naczyniowy, serce oraz siatkówkę oka w cukrzycy. Wpływ CBD na układ krążenia jest zbadany jedynie marginalnie. Kannabidiol nie został do tej pory przebadany w modelu doświadczalnego tętniczego nadciśnienia płucnego.

Biorąc pod uwagę fakt korzystnego działania CBD w układzie krążenia oraz płucach, **celem projektu** będzie kompleksowa ocena potencjalnego protekcyjnego działania CBD w doświadczalnym

modelu tętniczego nadciśnienia płucnego wywołanego monokrotaliną. Oceniony będzie wpływ CBD na parametry hemodynamiczne, izolowane naczynia krwionośne i hemostazę, a także na parametry biochemiczne dotyczące stresu oksydacyjnego oraz zapalenia. Nasze badania przedkliniczne pozwolą po raz pierwszy określić potencjał terapeutyczny CBD w leczeniu/wspomaganiu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Doświadczenia zostaną przeprowadzone na samcach szczurów ze stada niekrewniaczego Wistar Cmdb:Wi. Maksymalna ilość zwierząt przewidziana do przeprowadzenia doświadczeń wynosi 140 (20 do badań pilotażowych, 60 z wywołanym nadciśnieniem płucnym oraz 60 z prawidłowym ciśnieniem).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie: Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, można stwierdzić, że zaplanowanych w warunkach *in vivo* doświadczeń nie można w żaden sposób zastąpić modelami *in vitro*. Wszystkie zaplanowane doświadczenia zostaną wykonane zgodnie z ogólnie przyjętymi, stosowanymi obecnie na świecie i cytowanymi w najnowszych publikacjach metodami. Badania hemodynamiczne dotyczące pomiarów ciśnienia panującego w prawej komorze serca szczura wymagają przeprowadzenia doświadczeń na żywym organizmie. Określenie potencjału terapeutycznego kannabidiolu w modelu tętniczego nadciśnienia płucnego w naczyniowym łożysku płucnym szczura wymaga badań na modelu eksperymentalnym. Przeszukanie baz danych wykazało, że działanie kannabidiolu w tej jednostce chorobowej nie zostało do tej pory zbadane. Nasze doświadczenia planujemy wykonać na najczęściej stosowanym modelu PAH – wywołanym monokrotaliną (podanie podskórne, jednorazowe), najbardziej przypominającym nadciśnienie płucne występujące u ludzi. Dodatkowo umożliwią one skorelowanie wyników badań dotyczących wpływu kannabidiolu na naczyniowe łożysko płucne szczurów z wybranymi efektami na krążenie systemowe. Stanowić to będzie niewątpliwie element kompleksowej oceny wpływu kannabidiolu na układ krążenia. Nasze badania mogą przyczynić się do rozwoju nowych terapii w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Redukcja: Zaplanowana przez nas liczba zwierząt (w oparciu o wyliczenia statystyczne) jest optymalna dla każdej grupy badanej. Ponadto wykorzystamy własne doświadczenie z naszych poprzednich eksperymentów na szczurach uśpionych, co zniweluje ilość strat. W trakcie wykonywania doświadczeń, rutynowo sprawdzamy istotności statystyczne przy zauważalnych dużych różnicach już przy $n=5$ (n równe co najmniej 5 jest wymagane przez renomowane czasopismo naukowe British Journal of Pharmacology) i w przypadku występowania istotności rezygnujemy z kolejnych doświadczeń.

Udoskonalenie: Zaplanowane metody eksperymentalne zostały wystandaryzowane tak, aby do minimum zredukować poziom stresu i bólu u zwierząt badanych, z jednoczesnym zapewnieniem pozyskania danych o wysokiej jakości. Natomiast pojawienie się jakichkolwiek oznak dyskomfortu u zwierząt w sposób istotny wpłynęłoby na wyniki badań. Zwierzęta będą utrzymywane w kontrolowanych warunkach środowiskowych ze stałym dostępem do wody i paszy i pod opieką wyszkolonej osoby. Wszelkie czynności związane z anestezją i humanitarnym uśmierceniem będą wykonywane zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującej dyrektywy 2010/63/EU. Zwierzęta będą przetrzymywane w optymalnych warunkach, przyzwyczajane do ręki człowieka (czynność 1) oraz będą miały zapewnione urozmaicone warunki bytowania (gryzaki, schowki).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.