

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu .. Udział metabolitów i stanu zapalnego w śmierci komórek mózgu szczura po dokomorowym podaniu streptozotocyny.

2. Czas trwania projektu3 lata.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) . STZ / podanie dokomorowe / degeneracja i śmierć neuronów / metabolity / metabolom

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)A..

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

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.

Streptozotocyna (STZ), antybiotyk uzyskiwany z bakterii *Streptomyces achromogenes*, podana dootrzewnowo wywołuje cukrzycę typu 1 u zwierząt laboratoryjnych ale nie przechodzi przez barierę krew-mózg i jej obwodowe podanie nie powoduje zmian neurodegeneracyjnych. Dokomorowe podanie STZ wywołuje zmiany przypominające obraz choroby Alzheimera (AD) u ludzi. W kilka dni po iniekcji obserwuje się degenerację i śmierć neuronów w obszarach przykomorowych, ale nie w obszarach mózgu odległych od miejsca podania. Dopiero w 3 tygodnie po iniekcji STZ dochodzi do znacznej atrofii całego mózgu. Jest mało prawdopodobne, aby pojedyncza iniekcja STZ do komory bocznej mogła doprowadzić do atrofii całego mózgu poprzez działanie bezpośrednie toksyny na komórki. Prawdopodobnie przyczyny i mechanizmy neurodegeneracji w regionach mózgu przylegających do i odległych od miejsca podania STZ są odmienne. Celem projektu jest scharakteryzowanie procesów degeneracji i śmierci neuronów w rejonach znajdujących się w różnej odległości od miejsca podania

STZ oraz określenie ewentualnej roli w tych procesach toksycznych metabolitów (mobilizowanych po podaniu STZ np. z rezerw tłuszczu brzuszego) oraz stanu zapalnego.

W pobranym od zwierząt materiale zostanie przeprowadzona;

1) ocena obecności i ilości metabolitów (metabolom), która pozwoli na określenie ewentualnych toksycznych metabolitów mobilizowanych po podaniu STZ. Jest to bardzo nowoczesna technika umożliwiaiąca zbadanie w pojedynczej próbce znacznej ilości metabolitów (350 markerów - w tym lipidów, białek itd.)

2) badania poziomu cytokin za pomocą techniki xMap Bio-Plex oraz technikami IHC, co pozwoli to na uzyskanie czy dochodzi do wzmożenia produkcji cytokiny oraz jakie komórki mózgu są to odpowiedzialne.

Pomimo, że AD jest intensywnie badana zarówno w klinice jak i na modelach zwierzęcych, jej patomechanizm ciągle jeszcze nie jest do końca wyjaśniony. Planowane przez nas badania (choć spowodują opisane powyżej szkody u zwierząt laboratoryjnych – przede wszystkim stratę neuronów w mózgu) mogą pomóc uzupełnić tę brakującą wiedzę, a w konsekwencji – w przyszłości – być może stanowić podstawę do opracowania nowych technik terapeutycznych i przyczynić się do polepszenia jakości życia pacjentów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

72 szczury - **szczur wędrowny stada WistarCmd:(WI)WU)**

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie:

Wobec braku metod alternatywnych z wykorzystaniem układów nie-zwierzęcych metody inwazyjne na organizmach żywych są metodami z wyboru. Głównym celem planowanych doświadczeń jest zbadanie mechanizmów śmierci neuronów mózgu po dokomorowym podaniu STZ, ze szczególnym uwzględnieniem ewentualnego działania metabolitów pojawiających się we krwi i w mózgu zwierząt poddanych działaniu STZ, zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu *in vivo*, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach.

Szczury są modelowym organizmem szeroko wykorzystywanym w badaniach onkologicznych, fizjologicznych, farmakologicznych i toksykologicznych. Zarówno ich fizjologia jak i rozmiary stanowią optimum konieczne do osiągnięcia celu naukowego. Zwierzęta poddane będą okresowi adaptacji do nowego otoczenia, a w czasie eksperymentu będą przebywały w otoczeniu, które

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

zminimalizuje ich stres.

Ograniczenie:

Planowana liczba zwierząt użytych do doświadczeń ustalona została z wykorzystaniem analizy statystycznej, na podstawie własnych doświadczeń, oraz danych z piśmiennictwa, co pozwoliło na oszacowanie minimalnej ilości zwierząt niezbędnej do uzyskania wiarygodnych wyników.

Zaplanowano więc wykorzystanie minimalnej liczby zwierząt, która zapewni osiągnięcie celu badawczego i statystycznego. Mniejsza grupa zwierząt nie dałaby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być traktowana jako reduction – zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia.

Udoskonalenie:

Wszystkie działania objęte niniejszym projektem zostaną przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrych praktyk obowiązujących w zakresie biologii/medycyny. Wszystkie doświadczenia zostaną przeprowadzone w przystosowanym do tego laboratorium przy użyciu najlepszego dostępnego sprzętu i technik stosowanych do badań przewidzianych w projekcie. Zostaną wykonane z jak najwyższą starannością i w możliwie najbardziej zbliżonych do siebie warunkach, tak by w maksymalnym stopniu wykluczyć zmienność osobniczą oraz wpływ czynników zewnętrznych i uzyskać jak najbardziej jednolite wyniki. Eksperymenty przeprowadzane będą przez doświadczonych pracowników posiadających odpowiednie kwalifikacje i wiedzę z szczególnym nastawieniem na zminimalizowanie stresu i ewentualnego bólu u zwierząt. Wybrane metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby do minimum został ograniczony stres oraz ewentualne cierpienie

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.