

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Badanie roli śródbłonkowych kanałów sodowych (ENaC) w rozwoju dysfunkcji śródbłonka poprzez zastosowanie metodologii obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MRI) in vivo

2.Czas trwania projektu: 5 lat

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): obrazowanie MR, dysfunkcja śródbłonka, kanały sodowe (ENaC), śródbłonkowo-zależna odpowiedź rozkurczowa, śródbłonkowo-niezależna odpowiedź rozkurczowa

4.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): A –badania podstawowe

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.

Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego stanowi patologiczny stan, który poprzedza objawy większości chorób układu krążenia. Ocena odpowiedzi naczynia na zwiększony przepływ oraz podanie związków wazoaktywnych umożliwia wczesną detekcję dysfunkcji śródbłonka, stanowiąc tym samym ważny parametr prognostyczny w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że jednym z istotnych czynników regulującym fenotyp śródbłonka a wpływającym na wytwarzanie NO są śródbłonkowe kanały sodowe. Badania pokazały, że kanały ENaC stanowiąc modulator układu aldosteron/receptor minerakortykoidowy pełnią również rolę regulatora funkcji naczyniowej poprzez

wpływ na sztywność naczyniową.

Celem doświadczeń jest dokładne poznanie roli oraz mechanizmów działania kanałów sodowych ENaC w dysfunkcji śródbłonka a dokładnie poznanie roli nanomechaniki śródbłonka zależnej od ENaC w rozwoju dysfunkcji śródbłonka z zastosowaniem obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MR), w mysim modelu miażdżycy in vivo.

Badania przeprowadzone będą w mysim modelu miażdżycy, w którym dysfunkcja śródbłonka rozwija się pierwotnie w wyniku wprowadzonej modyfikacji genetycznej. Otrzymane wyniki będą porównane do wyników w grupach kontrolnych. Doświadczenia na myszach zmodyfikowanych genetycznie będą podstawą do dalszych badań nad farmakologią dysfunkcji śródbłonka

Ocena odpowiedzi rozkurczowej naczynia na podanie związków wazoaktywnych (Acetylocholina) oraz zwiększonego przepływu będzie wykonywana u myszy w obecności lub przy braku inhibitorów ekspresji śródbłonkowych kanałów sodowych ENaC zaangażowanych w zmianę sztywności naczyń.

Ponadto, wykonana zostanie ocena śródbłonkowo-niezależnej odpowiedzi rozkurczowej naczynia (jako test rozróżniający źródło upośledzenia odpowiedzi rozkurczowej: śródbłonek vs komórki mięśniówki gładkiej), odpowiednio.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa – 150 myszy

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Na podstawie uzyskanych danych literaturowych stwierdza się, że brakuje prac opisujących rolę śródbłonkowych kanałów sodowych (ENaC) w rozwoju dysfunkcji śródbłonka w mysim modelu in vivo.

Zastosowanie zasady zastąpienia:

Zasada zastąpienia jest realizowana przez wybranie gryzoni u których mechanizmy funkcjonowania i

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

regulacji w układzie sercowo – naczyniowym są zbliżone do tych występujących u ludzi, przez co mysz domowa jest popularnym modelem wielu chorób układu sercowo – naczyniowego. Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych stanowią istotny element badań przedklinicznych, których nie są w stanie zastąpić badania *in vitro*.

Zastosowanie zasad ograniczenia:

Samo wdrażanie obrazowania MR/USG-Doppler w celu detekcji/oceny tkanki na modelach zwierzęcych jest już realizacją zasady 3R. Dzieje się tak ponieważ stosowane techniki obrazowania pozwalają na pomiar kilkukrotny danego parametru/tkanki u jednego zwierzęcia np. w miarę progresji choroby, nie wymagając uśmiercenia zwierzęcia. Aby ograniczyć stres i dyskomfort związanych z czynnościami przyżyciowymi, liczbę i dotkliwość czynności ograniczono do minimum.

Zastosowanie zasady udoskonalenia:

Metody obrazowania MR/USG-doppler są metodami nieinwazyjnymi (ograniczenie cierpienia i stresu). Jednoczesny pomiar kilku parametrów podczas jednorazowego uśpienia zwierzęcia, pozwala na zmniejszenie liczby pomiarów wykonywanych na jednym zwierzęciu, co w konsekwencji wiąże się również ze zmniejszoną liczbą stosowanych zwierząt. Do prowadzenia badań będą wykorzystywane nowoczesne techniki, dzięki którym uzyskane w doświadczeniu dane będą dobrej jakości i będą posiadały wszystkie potrzebne informacje. W celu udoskonalenia warunków bytowych zwierząt podczas prowadzenia eksperymentu oprócz optymalnych parametrów każda grupa zwierząt dostanie dodatki takie jak domki, gryzaki i materiały do gniazdowania, tak aby maksymalnie obniżyć poziom stresu.

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.