

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

**1. Tytuł projektu „Badanie zmian patologicznych w mięśniu sercowym w trakcie reumatoidalnego zapalenia stawów w modelu mysim”**

**2. Czas trwania projektu: 27 miesięcy**

**3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) Reumatoidalne Zapalenie Stawów (RZS)/Niewydolność serca/zwłóknienie/Myszy SKG**

**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.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą zapalną stawów prowadzącą do ich zniekształcenia i usztywnienia. RZS jest dość powszechną chorobą o charakterze przewlekłym, która obejmuje nie tylko stawy, ale także inne narządy. Pacjenci dotknięci RZS są narażeni na prawie 50% zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu naczyniowo-sercowego oraz śmierci spowodowanej niewydolnością mięśnia sercowego. Przyczyny zwiększonej zapadalności na choroby układu naczyniowo-sercowego nie są do końca znane. Obserwacje kliniczne sugerują bezobjawowe zmiany w mięśniu sercowym, takie jak między innymi rozwijający się stan zapalny i zwłóknienie.

Celem niniejszych doświadczeń jest określenie zmian w mięśniu sercowym w czterech mysich modelach RZS. Użycie czterech modeli pozwoli na porównanie strukturalnych i funkcjonalnych zmian w obrębie mięśnia sercowego w zależności od sposobu indukcji choroby. Wszystkie z opisanych powyżej modeli charakteryzują się stanem zapalnym w obrębie stawów, jednak przebieg i nasilenie choroby przebiega różnie w zależności od modelu. Dotychczas nie porównywano zmian w mięśniu sercowym pomiędzy tymi modelami. W naszej ocenie istotne jest wyłonienie modelu, który będzie najlepiej odzwierciedlał zmiany w mięśniu sercowym obserwowane u pacjentów z RZS.

Zmiany w mięśniu sercowym u zwierząt będą analizowane przy zastosowaniu funkcjonalnych i diagnostycznych metod badawczych takich jak m. in.: echokardiografia, cytometria przepływowa i analiza histopatologiczna. Pozwoli to na wybranie modelu, który będzie najlepiej odzwierciedlał zmiany w mięśniu sercowym obserwowane u pacjentów z RZS. Otrzymane

wyniki będą stanowić podstawę do badań ukierunkowanych na zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z RZS, które to wyniki w przyszłości pozwolą na opracowanie skutecznych terapii.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

176 – mysz domowa szczep BALB/c

48 – mysz domowa, szczep SKG

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Web of Science (JCR);

Wykorzystałem słowa kluczowe:

Rheumatoid arthritis/ cardiac/ heart failure/ collagen antibody-induced arthritis / SKG mice / K/BxN serum/ mouse model

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: w modelu zapalenia stawów indukowanym przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko kolagenowi typu 2 rozwija się kardiomiopatia, zwłóknienie oraz zaburzenia funkcji skurczowej. Podobne zmiany zaobserwowano u myszy z konstytutywną nadekspresją cytokiny TNF-alfa, które także używane są jako model zapalenia stawów.

B. Badania rezonansem magnetycznym mięśnia sercowego u pacjentów z RZS potwierdzają bezobjawowe zmiany, takie jak stan zapalny i/lub zwłóknienie w postaci umiarkowanej u prawie połowy badanych pacjentów oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu krążenia wieńcowego u co trzeciego pacjenta

C. Zmiany histologiczne i funkcjonalne w mięśniu sercowym w innych modelach mysich zapalenia stawów nie zostały określone. Ponadto, charakter tych zmian na poziomie komórkowym oraz molekularnym a także mechanizm odpowiedzialny za nie, nie został zbadany.

Uzyskane dane z proponowanego projektu pozwolą na określenie, który model myszy najlepiej odzwierciedla zmiany w mięśniu sercowym obserwowane u pacjentów z RZS. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę kontekst translacyjny badań na modelach zwierzętach.

**Zastąpienie:** Użycie zaproponowanych modeli pozwala na *zastąpienie* indukcji zapalenia stawów przy użyciu immunizacji w obecności silnego adjuwantu. Ponadto, użycie modeli mysich pozwala na *zastąpienie* dostępnych modeli szczurzych (które to szczury są na wyższym stopniu rozwoju ewolucyjnego w porównaniu do myszy). Równocześnie, nie istnieją alternatywne modele (np. *in vitro*,

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

czy *in silico*, lub modele oparte o zwierzęta będące na niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego) pozwalające uzyskać odpowiedź na zadane pytania badawcze. W naszej opinii potencjalne korzyści naukowe i społeczne wynikające z proponowanych badań w pełni uzasadniają wykorzystanie tych zwierząt doświadczalnych.

**Ograniczenie:** Przedstawiony projekt ma charakter pilotowy, w którym w każdym modelu *ograniczono* ilość analiz do niezbędnego minimum. Po wyłonieniu najbardziej odpowiedniego mysiego modelu RZS, badania będą prowadzone na wybranym modelu. Ponadto, w projekcie zaplanowano efektywne wykorzystanie materiału pozyskanego od każdego zwierzęcia. W ten sposób *ograniczono* ilość zwierząt w eksperymentach.

**Udoskonalenie:** Przedstawione modele stanowią *udoskonalone* modele do badań nad RZS w stosunku do modelu klasycznego indukowanego przy użyciu peptydu i silnego adjuwanta, którego podanie często powoduje podrażnienie skóry zwierząt co może prowadzić do powstawania ran. Wszystkie przedstawione modele polegają na jednorazowym (lub maksymalnie dwukrotnym) podaniu czynników indukujących zapalenie w obrębie stawów w postaci mało bolesnych zastrzyków. Ponadto, prowadzony będzie monitoring w trakcie trwania eksperymentów oraz zaplanowano procedury kończące przedwcześnie eksperyment i uśmiercenie zwierząt w przypadku ich nadmiernego cierpienia. W ten sposób ograniczono dystres zwierząt do minimum

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.