

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu W poszukiwaniu czynników odpowiedzialnych za włóknienie okołokapilarne naczyń wieńcowych w progresji niewydolności serca w mysim modelu kardiomiopatii rozstrzeniowej (Tgaq*44)

2. Czas trwania projektu 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) włóknienie okołokapilarne, niewydolność serca, układ RAAS,

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.

Spora część pacjentów kardiologicznych rozwija niewydolność serca, która może przebiegać bezobjawowo. W trakcie rozwoju bezobjawowej niewydolności serca dochodzi do zmian w przebudowie mięśnia: przerostu, włóknienia, niedotlenienia i innych, w efekcie czego dochodzi do dalszych zmian w czynności serca. W konsekwencji dochodzi do rozwinięcia objawów typowych dla tej patologii: duszności, obrzęków, kołatania serca, spadku wydolności fizycznej, które w efekcie wpływają na spadek jakości życia pacjenta oraz zwiększają ryzyko śmiertelności. Jednymi z pierwszych zmian w przebudowie serca w progresji jego niewydolności są zmiany związane z włóknieniem, w tym zmiany prowadzące do odkładania macierzy zewnątrzkomórkowej, zmiany w układzie kapilar naczyń wieńcowych odżywiających mięsień sercowy, czy zmiany perfuzji mięśnia. Mechanizmy prowadzące

do rozwoju powyższych zmian nie są wystarczająco poznane i wciąż ograniczone w dużej mierze do wpływu angiotensyny II, podczas gdy włóknienie serca i zmiany w układzie kapilarnym obserwowane są także w zdrowych sercach na późnym etapie życia i co więcej, nie wpływają one na czynność mięśnia sercowego. Celem planowanych badań jest zatem określenie roli poszczególnych czynników (zależnych i niezależnych od angiotensyny II) we włóknieniu okołokapilarnym na wczesnym, bezobjawowym etapie niewydolności krążenia, które to czynniki istotnie wpływają na pogorszenie czynności serca.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mus Musculus (mysz domowa) – 220 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: PUBMED oraz Web of Science, wykorzystując słowa kluczowe:

Heart failure/ cardiac extracapillary fibrosis/ early cardiac stiffness

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono że: planowane badania mogą w istotny sposób poszerzyć dotychczasową wiedzę nt wczesnych zmian włóknienia i sztywnienia mięśnia serca zależnych oraz niezależnych od układu RAAS. Co więcej, planowane badania mogą istotnie poszerzyć dotychczasową wiedzę nt badanego modelu (myszy Tgaq*44, rozwijających niewydolność serca), oraz jego przydatności pod kątem oceny przydatności nowo badanych terapii kardioprotekcyjnych. Model ten, dzięki szerszej charakterystyce może także służyć do lepszego zrozumienia mechanizmów sterujących progresją niewydolności krążenia.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że obecnie stosowana farmakoterapia niewydolności krążenia jest niewystarczająca (w znaczącej części pacjentów nie redukuje śmiertelności ani częstości hospitalizacji). Co więcej, brak jest zrozumienia mechanizmów sterujących progresją

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

zaburzeń sercowo -naczyniowych, co utrudnia planowanie i optymalizację farmakoterapii. Niezbędne jest zatem lepsze zrozumienie roli zależnych oraz niezależnych od angiotensyny II czynników wpływających na wczesne, kluczowe do dalszej progresji zmiany zwłóknieniowe w sercu.

B. Brak jest danych dotyczących roli poszczególnych czynników (w tym zależnych oraz niezależnych od angiotensyny II) w rozwoju włóknienia i sztywności mięśnia sercowego na wczesnym, bezobjawowym etapie niewydolności krążenia.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku zrozumienia rozwijających się zmian włóknieniowych, zmian w układzie kapilar wieńcowych w progresji niewydolności serca zależnych od układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, podwyższającego poziom angiotensyny II), niezależnych od RAA (w tym terapia oparta na beta blokerach)

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na próbie farmakoterapii w modelu Tgaq*44 w zakresie badanych zmian, oraz ocenie, w jaki sposób optymalizowana terapia hamuje progresję niewydolności krążenia.

Zastosowanie zasady zastąpienia:

Myszy są jednym z podstawowych gatunków zwierząt modelowych, powszechnie stosowanych w badaniach patologii układu sercowo-naczyniowego. Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych stanowią istotny element badań przedklinicznych, których nie są w stanie zastąpić badania in vitro. Stopień skomplikowania procesów metabolicznych przebiegających w organizmie uniemożliwia wykonanie tego typu eksperymentów na liniach komórkowych i hodowlanych, które m.in. nie są w stanie uwzględnić komunikacji międzykomórkowej i między narządowej. W przypadku pojawienia się alternatywnych procedur (zadowalających pod względem naukowym) o mniejszej dotkliwości dla zwierząt, zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na jakość wyników.

Zastosowanie zasad ograniczenia:

Liczba zwierząt planowanych do użycia została określona na podstawie wcześniejszych badań in vivo z wykorzystaniem metod obrazowych. Wykorzystanie takiej ilości zwierząt ma na celu określić wpływ zmienności osobniczej na wyniki tak, aby zredukować błąd statystyczny.

Aby ograniczyć stres i dyskomfort związanych z czynnościami przyżyciowymi, liczbę i dotkliwość czynności ograniczono do minimum. Czynności zaplanowane w doświadczeniu, według aktualnego stanu wiedzy, są możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt.

Zastosowanie zasady udoskonalenia:

Uśmiercanie zwierząt laboratoryjnych ketaminą z ksylazyną jest ogólnie znaną i dopuszczoną do stosowania przez ustawodawcę metodą. Na podstawie wieloletniej praktyki wybrano tę metodę uśmiercania. Pozwala na prawidłowe pobranie tkanek do badań funkcji śródbłonna i zmian miażdżycowych. Niewykorzystane tkanki zostaną zamrożone i wykorzystane w przyszłości. W celu ograniczenia stresu zwierzęcia planuje się uśmiercanie pojedynczo, w osobnym, przeznaczonym do tego celu pomieszczeniu.

Planowane procedury przeprowadzane będą pod opieką przeszkolonego personelu, dzięki czemu uda się zminimalizować stres jaki mogą odczuwać zwierzęta. Ponadto 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 wymiany powietrza, temperatury i wilgotności, każda grupa zwierząt dostanie dodatki takie jak domki, gryzaki i materiały do gniazdowania, tak aby maksymalnie obniżyć poziom stresu.

Wszystkie zwierzęta włączone do doświadczenia zostaną uśmiercone bez odzyskania przytomności.

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.