

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: TMA, TMAO- metabolity bakteryjne a niewydolność serca

2. Czas trwania projektu 01.07.2019-01.07.2024

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): TMA, TMAO, gut microbiota, cardio-vascular disease, heart failure

3. 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.

Choroby układu sercowo- naczyniowego, w tym niewydolność serca są jedną z najczęstszych przyczyn śmierci. Najnowsze badania wskazują, że ważną rolę w chorobach układu krążenia może odgrywać tlenek trimetyloaminy (TMAO). Powstaje on w wątrobie, w czasie procesu utlenienia trimetyloaminy (TMA). TMA jest substancją wytwarzaną przez bakterie w jelicie grubym zarówno u zwierząt, jak i ludzi. Przedostaje się ona przez barierę jelito- krew i dostaje się do krwioobiegu, a wraz z krwią w żyłę wrotnej do wątroby.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, że wzrost stężenia TMAO we krwi jest związany z większym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo- naczyniowych, w tym nadciśnienia, zawału mięśnia sercowego. Aktualnie nie jest wiadome, czy zwiększone stężenie TMAO jest przyczyną zaburzeń funkcjonowania układu krążenia, czy czynnikiem ochronnym, którego akumulacja w organizmie odzwierciedla przystosowanie do zaburzeń homeostazy układu krążenia. Za drugą hipotezę przemawia

fakt, że TMAO jest piezolitem- chroni cząsteczki białka przed działaniem wysokiego ciśnienia hydrostatycznego.

Celem projektu jest zbadanie wpływu zwiększonej podaży TMA lub TMAO na bilans wodno-energetyczne zwierzęcia, funkcjonowanie układu krążenia oraz dystrybucję tych związków w organizmie zwierzęcia.

W tym celu szczury normotensyjne będą pojęte wodnym roztworem badanych związków przez 18 tygodni. Aby sprawdzić, czy badane związki mają wpływ na przebieg choroby układu krążeniowo-sercowego, u części zwierząt zostanie wyindukowana niewydolność serca, za pomocą modelu takotsubo. Dodatkowo chcielibyśmy sprawdzić wpływ tych związków na bilans wodno-energetyczne zwierzęcia, funkcjonowanie układu krążenia w warunkach ominięcia „drogi jelitowej” ich metabolizmu. Stąd badane związki będą podawane zwierzętom w pompie osmotycznej, umieszczonej podskórną przez okres 3 tygodni.

Dzięki temu projektowi zostanie poszerzona wiedza na temat wpływu TMA i TMAO na układ krążenia oraz na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego w czasie niewydolności serca. Dodatkowo projekt ten może wskazać nowe drogi leczenia niewydolności serca.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Liczba zwierząt użytych w doświadczeniu to 99 osobników męskich szczura szczepu Sprague- Dawley (SPRD).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Replacement – Zastąpienie :

Wybrany model szczura jest modelem najlepszym dla wyżej opisanych badań. Badane zjawiska są wypadkową współdziałania wielu narządów, tkanek oraz hormonów dlatego też nie możliwe jest zastosowanie metod alternatywnych tj. hodowle komórkowe, tkankowe. Również istota samych obserwacji, jak metabolizm podawanych związków oraz wpływ badanych związków na układ sercowo-

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

naczyniowy wymaga badań na żywym zwierzęciu. Nie jest możliwe również zastąpienie opisanego modelu zwierzętami o niższym rozwoju ewolucyjnym ze względu na różnice: anatomiczne przewodu pokarmowego oraz fizjologiczne w reakcjach na podawane substancje, których efekty działania u innych grup organizmów niż ssaki nie mogą być w pełni odnoszone do uzyskiwanych u ludzi. Ponadto optymalna jest wielkość zwierząt i możliwość pobrania wystarczającej ilości moczu, krwi i kału. Co ważne zespół badawczy ma doświadczenie w pracy ze szczurem wędrownym w zakresie chirurgii naczyniowej co gwarantuje bezpieczeństwo dla zwierząt w czasie anestezji i pobrania krwi. Szczur wędrowny jest najczęściej używanym zwierzęciem laboratoryjnym w badaniach z zakresu kardiologii gastroenterologii eksperymentalnej, dlatego uzyskane wyniki będzie można łatwo zweryfikować, odnieść do innych badań i wyciągnąć jak najpełniejsze wnioski. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mogą służyć dalszym badaniom klinicznym u pacjentów z niewydolnością serca.

Reduction - Ograniczenie:

Oszacowana liczba zwierząt w grupie będzie wynosiła dziewięć ($n = 9$).

Liczba 9 zwierząt dla pomiarów hemodynamicznych została określona na podstawie następujących zakładanych parametrów: różnica pomiędzy badanymi (grupami) 13 mmHg, średnia ciśnienia tętniczego dla całej populacji 100 mmHg, wspólne odchylenie standardowe 10 mmHg, dla błędu alfa 0.05, moc testu 0.8. (użyto kalkulatora <http://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>).

Należy podkreślić, że wykonywane zabiegi w minimalnym stopniu stwarzają ryzyko zgonu zwierzęcia. Jeszcze większe ograniczenie liczebności grup może skutkować, , utratą istotności statystycznej w opisanych badaniach.

Refinement - Udoskonalenie:

Zwierzęta będą przenoszone do klatek metabolicznych z zasadami handlingu przez doświadczone osoby. W czasie przebywania w klatkach metabolicznych zwierzęta będą dwa razy dziennie doglądane, w celu obserwacji klinicznych lub behawioralnych cech świadczących o zaburzeniu dobrostanu. Zawsze będzie robiła to jedna i ta sama osoba.

Po iniekcji izoprenaliny zwierzęta będą doglądane codziennie przez osobę wykonującą doświadczenie. Jeżeli zostanie zaobserwowane oznaki niewydolności serca zagrażające życiu zwierzęcia, jak np. duszność spowodowana obrzękiem płuc, zwierzę zostanie niezwłocznie znieczulone i uśmiercone.

Badanie ECHO zostanie przeprowadzone przez osoby wyszkolone w tego typu badaniu, dzięki czemu będzie ono trwało możliwie, jak najkrócej (około 5 minut), aby jak najbardziej zmniejszyć stres zwierzęcia.

W klatkach bytowych zwierząt zostaną umieszczone tekturowe rurki.

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.