

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Sprawdzenie wpływu Nrf2 na zdolność aorty do skurczu i rozkurczu**

2. Czas trwania projektu 20 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) Nrf2, senescencja, wazodylatacja, wazokonstrykcja, śródbłonek

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.

Badania ostatnich lat wskazują, że czynnik transkrypcyjny Nrf2 (NFE2L2, ang. nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) może uczestniczyć w regulacji procesu starzenia. Nrf2 jest głównym modulatorem adaptacyjnej reakcji na stres komórkowy i jednym z kluczowych czynników utrzymujących zdrowy fenotyp śródbłónka. Stwierdzono, że poziom Nrf2 i jego aktywność zmniejsza się z wiekiem, choć mechanizmy związane z nieprawidłową aktywnością Nrf2 w starzeniu się organizmu są niejasne. W ramach projektu badawczego chcemy wyjaśnić molekularne mechanizmy regulacji przedwczesnej senescencji komórek śródbłónka przez Nrf2 i zweryfikować ich znaczenie *in vivo*. Do weryfikacji roli Nrf2 w funkcji naczyń krwionośnych, takich jak zdolność do wazodylatacji indukowanej lekami konieczne jest użycie modelu zwierzęcego. W naszych badaniach chcemy zmierzyć zdolność do reakcji aorty u myszy w odpowiedzi na leki wazokonstrykcyjne i wazodylatacyjne. Realizacja doświadczenia pozwoli ocenić czy wyłączenie aktywności transkrypcyjnej Nrf2 wpływa na jedną z podstawowych funkcji aorty. Wyniki projektu mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia fizjologii i patologii starzenia się naczyń krwionośnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mus musculus, 40 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na weryfikację roli Nrf2 w funkcji naczyń krwionośnych w kontekście starzenia i związanej z wiekiem utraty funkcjonalności naczyń krwionośnych. Spodziewamy się, że ze względu na nowatorstwo badań oraz unikatowy model badawczy, uzyskane wyniki będą prezentowane podczas renomowanych konferencji międzynarodowych oraz publikowane w czasopiśmie o wysokiej randze.

W badaniu wykorzystane zostaną myszy transgeniczne z wyciszoną aktywnością transkrypcyjną Nrf2, co zastąpi farmakologiczną inhibicję Nrf2, która ma ograniczoną skuteczność, wiąże się z wprowadzeniem dodatkowych procedur w doświadczeniu (m.in.. kilkukrotnym nastrzykiwaniem zwierząt). Zatem wykorzystanie myszy z niedoborem Nrf2 pozwoli na uzyskanie wiarygodnych wyników przy minimalnej liczbie zwierząt w doświadczeniu. W badaniach wykorzystamy dorosłe myszy dzikie i pozbawione Nrf2 w wieku między 2 oraz 12 miesięcy. Tkanki będą również udostępniane na terenie Użytkownika uwzględniając zasady zastąpienia w doświadczeniach.

Nasz zespół ma doświadczenie w obrazowaniu aorty, które było udoskonalane podczas kolejnych eksperymentów. W związku z tym nie spodziewamy się strat wynikających z błędów w tej procedurze.

Zaplanowany rodzaj grup (po 10 osobników na grupę) pozwoli na rzetelną ocenę roli Nrf2 w funkcji aorty. W oparciu o doświadczenie członków naszego Zakładu i wcześniejsze analizy, 10 osobników na grupę badawczą to liczba konieczna i wystarczająca do przeprowadzenia rzetelnej statystyki.

Materiał ze zwierząt będzie wykorzystywany do szeregu analiz, takich jak barwienia immunofluorescencyjne, analiza ekspresji genów i poziomu białka, barwienia immunohistochemiczne.

Zwierzęta użyte do doświadczeń pochodzą z hodowli zwierzętarni Wydziału, a w trakcie trwania eksperymentu będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich procedury będą przeprowadzone przez doświadczonych osoby. Pozwoli to na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy też bólem. Środowisko myszy zostanie wzbogacone o materiał gniazdujący oraz klocki drewniane, co zapewni im urozmaicenie otoczenia oraz przyczyni się do poprawy ich dobrostanu.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.