

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Rola angiotensyny 1-7 w mechanizmie przeciwdziałania efektom stresu oksydacyjnego w modelu cukrzycy.*
2. Czas trwania projektu **5 lat 30 kwietnia 2018 – 30 marca 2023**
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **cukrzyca, angiotensyna 1-7, tlenek azotu, szczur, wydalenie nerkowe**

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.

Cukrzyca jest chorobą, charakteryzującą się zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Przyczynia się do powstania wielonarządowych powikłań, które mają duże negatywne znaczenie społeczne i ekonomiczne. Powikłania cukrzycy można podzielić na ostre i chroniczne, do pierwszych należą np.: hipoglikemia, hiperglikemia, kwasica ketonowa/cukrzycowa i stan hiperglikemiczno-hiperosmolarny oraz nadciśnienie tętnicze.

Przewlekłe powikłania naczyniowe można podzielić na **mikroangiopatie**, do których należą: retinopatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa oraz nefropatia cukrzycowa. Oraz **makroangiopatie**, do których zaliczyć można: choroby serca, udar mózgu czy stopę cukrzycową.

Wiadomo, że cukrzyca jest stanem patologicznym, w którym poza podwyższonym poziomem glikemii stwierdza się wysoki poziom stresu oksydacyjnego. Ponadto u pacjentów i w eksperymentalnej cukrzycy stwierdzono obniżenie poziomu, a co za tym idzie i biodostępności tlenu azotu (NO).

Angiotensyna 1-7 (Ang 1-7), poza silnym działaniem antagonizującym efekty naczyniokurczącej angiotensyny II (AngII), wykazuje silne działanie stymulujące syntezę i uwalnianie NO z komórek śródbłónka, przez co poprawia ich stan i reaktywność.

Z wielu badań wynika, że poziom ACE2 – enzymu konwertującego AngII w Ang1-7, jest istotnie niższy w czasie cukrzycy oraz, że próby suplementacji ACE2 nie poprawiły obrazu histologicznego nerek, ani nie spowodowały obniżenia poziomu albuminurii u zwierząt z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ).

Celem niniejszego projektu jest zbadanie, czy jest możliwe zwiększenie syntezy tlenu azotu i obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego oraz poprawa czynności nerek (zmniejszenie/zredukowanie powikłań) u zwierząt z cukrzycą eksperymentalną (model streptozotocynowy), poprzez chroniczną suplementację Angiotensyny 1-7 (Ang1-7).

Realizacja projektu pozwoli nam uzyskać odpowiedź czy obniżony poziom Ang1-7 przyczynia się do rozwoju zależnego od hiperglikemii stresu oksydacyjnego i czy jej suplementacja pozwoli obniżyć/złagodzić skutki cukrzycy.

Przewidywane szkody u wykorzystywanych zwierząt: polidypsja, poliuria, chudnięcie, nadciśnienie tętnicze, zmiany naczyniowe i metaboliczne (kwasica, ketonuria) będące następstwem nieleczonej hiperglikemii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

120 osobników//samców stada Sprague Dawley (Tac:SD)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W niniejszym Projekcie z zakresu fizjologii integracyjnej, nie jest możliwe zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów badawczych bez wykorzystania zwierząt. Zaproponowany zwierzęcy model cukrzycy (wywołany jednorazowym podaniem streptozotocyny, substancji powodującej zahamowanie wydzielania insuliny przez komórki trzustki), najczęściej stosowany w badaniach model tej choroby. Jest to model doświadczalny, który dokładnie oddaje zmiany chorobowe występujące u ludzi z cukrzycą typu I tętniczym, zarówno w naczyniach krwionośnych jak i sercu czy nerkach. Zwierzęta wykorzystane w projekcie będą przebywały w warunkach odpowiednich dla gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały dobrane tak, aby wyeliminować lub ograniczyć do minimum ból, cierpienie i dystres. Każde

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

doświadczenie będzie się rozpoczynało od przyzwyczajania zwierząt do nowych opiekunów i warunków, tak aby zwierzęta odczuwały jak najmniejszy stres związany z wejściem w procedury doświadczalne.

Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej. Zabiegi te pozostają w zgodzie z ideą – udoskonalenia przez redukcję bólu i cierpienia odczuwanego przez zwierzęta.

Zaproponowany zwierzęcy model cukrzycy streptozotocynowej (STZ) jest jednym z najlepszych zwierzęcych modeli tej choroby, bardzo dobrze opisanym i o określonej etiologii schorzenia, co daje duże możliwości badawcze.

Jest to model doświadczalny, który dokładnie oddaje zmiany chorobowe występujące u ludzi z cukrzycą, zarówno w naczyniach krwionośnych jak i w sercu, nerkach czy w układzie nerwowym.

Podczas planowanych doświadczeń będziemy badać wzajemne zależności i korelacje pomiędzy układami (np. nerwowym i krążeniem wewnątrznerkowym, układem wydalniczym, układem krążenia a wydzielaniem endo- i parakrynnym), zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach.

Liczba zwierząt zaplanowanych do wykorzystania w projekcie została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów i jednocześnie zgromadzone przez lata doświadczenie pozwala stwierdzić, że zaplanowane liczebności w grupach zwierząt z indukowaną cukrzycą i tych w grupach kontrolnych są wystarczające do osiągnięcia statystycznego znaczenia uzyskanych wyników. Mniejsze grupy zwierząt nie dałyby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być potraktowana jako **reduction** – zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia.

Zaplanowane badania są dość złożone, wymagają wysokiej sprawności chirurgicznej, manualnej, przez co obarczone są dość wysoką śmiertelnością zwierząt ze względu na dużą złożoność modelu doświadczalnego. Należy jednak podkreślić, że badania tego typu są prowadzone od wielu lat w naszym Zakładzie, zatem pracownicy je wykonujący posiadają wystarczające kwalifikacje do ich skutecznego przeprowadzenia.

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały dobrane tak, aby wyeliminować lub ograniczyć do minimum ból, cierpienie, i dystres. Każde doświadczenie będzie rozpoczynało się od *handlingu*, aby w ten sposób przyzwyczaić zwierzęta do nowych opiekunów i otoczenia, by odczuwały jak najmniejszy stres związany z wejściem w procedury doświadczalne.

Wszystkie procedury mogące powodować u zwierząt ból będą przeprowadzone w głębokim znieczuleniu. Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej.

Wszystkie osoby przeprowadzające doświadczenia, wykonujące procedury posiadają szkolenia wymagane Ustawą z dnia 15 stycznia 2015, a ponadto wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi, zatem są w stanie sprawnie ocenić stan zwierząt oraz zapewnić im właściwą opiekę.

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.