

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „**Wpływ zmian metabolizmu lipidów na funkcję mięśni szkieletowych, serca oraz proces neurodegeneracyjny w eksperymentalnym modelu płasawicy Huntingtona**”

2. Czas trwania projektu: **5 lat**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **choroba Huntingtona, dieta wysokotłuszczowa, agoniści PPAR, myszy R6/1, huntingtyna**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **B**

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.

Płásawica Huntingtona (HD) stanowi dziedziczną chorobę neurodegeneracyjną, charakteryzującą się dysfunkcją motoryczną, poznawczą oraz obecnością zaburzeń psychicznych, które prowadzą do postępującej demencji i śmierci. Mimo wielu prac nad terapią dla HD nadal nie udało się znaleźć leku mogącego znieść skutki choroby. Liczne badania epidemiologiczne pacjentów dotkniętych tym schorzeniem wskazują na towarzyszące zmianom neurodegeneracyjnym, patologię układu sercowo-naczyniowego oraz mięśniowego. Bazując na danych publikacyjnych oraz wstępnych wynikach, sugerujemy iż modyfikacje metabolizmu lipidów w HD, mogą znacząco przyczyniać się do polepszenia funkcji układów najintensywniej dotkniętych tym schorzeniem.

Ze względu na próbę określenia roli delekcji genów metabolizmu lipidów na funkcję mięśni szkieletowych i serca oraz progresję procesu neurodegeneracyjnego, do przeprowadzenia badań niezbędne będzie wykorzystanie zwierząt laboratoryjnych. Badania na liniach komórkowych oraz materiale klinicznym nie umożliwią pełnej oceny zmian parametrów funkcji oraz metabolizmu energetycznego w badanych narządach. Przeprowadzone doświadczenia (testy behawioralne o potencjalnie stresogennym działaniu, próba wysiłkowa, test tolerancji glukozy) mogą odbić się negatywnie na zdrowiu zwierząt, jednakże sam model genetyczny związany jest z wystąpieniem objawów chorobowych, a wartość naukowa uzyskanych wyników usprawiedliwia dotkliwość zastosowanych procedur.

Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do rozwoju terapii mających na celu poprawę funkcji oraz metabolizmu narządów dotkniętych w płásawicy Huntingtona- mózgu, mięśni szkieletowych oraz serca.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

75 osobników myszy ApoE KO (pozbawionych genu dla apolipoproteiny E), 750 osobników myszy R6/1 (cechujących się płásawicą Huntingtona) oraz 375 osobników myszy ApoE KO/R6/1 (cechujących się płásawicą Huntingtona oraz pozbawieniem genu dla apolipoproteiny E)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada 3R została uwzględniona w oparciu o zalecenia wydawane przez European Animal Research Association (EARA), a także na podstawie danych z literatury, odpowiednich dla tego typu badań.

Podczas przygotowywania niniejszego projektu przeszukano między innymi bazy danych: PUBMED, Google Scholar, Research Gate i Science Direct w zakresie tematyki objętej wnioskiem badawczym. Wykorzystano słowa kluczowe: myszy R6/1, choroba Huntingtona, metabolizm lipidów, agoniści PPAR, zaburzenia neurologiczne, neurodegeneracja.

REDUCTION: Planuje się zastosować najmniejszą możliwą liczebność zwierząt zapewniającą minimalną ilość wyników wymaganą do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej, ale z wzięciem pod uwagę ewentualnych przykrych wydarzeń zmniejszających liczbę osobników w danej grupie (śmierć z niewiadomego powodu lub znaczne pogorszenie stanu zdrowia wymagające uśmiercenia zwierzęcia). Liczbę zwierząt oszacowano w sposób możliwie redukujący ich ilość do wymaganego statystycznie minimum dla każdej z procedur. Ponadto, w doświadczeniu zamierza się pobrać jak największą ilość narządów i tkanek (krew obwodową, serce, mięśnie, mózgowie) w celu wykonania oznaczeń kompleksowych. W planowanych badaniach stosowane będą nowoczesne metody badawcze w jednostce wyposażonej w odpowiednią infrastrukturę.

REFINEMENT: Aby ograniczyć dystres zwierząt podczas wykonywania wyżej wymienionych czynności uwzględnia się staranne przeprowadzenie handlingu, mającego na celu przyzwyczajenie zwierząt do osoby eksperymentatora oraz oswojenie z procedurą. Czas trwania poszczególnych etapów doświadczenia został skrócony do niezbędnego minimum. Dodatkowo, w celu ograniczenia dyskomfortu zwierząt podczas uśmiercania, bezpośrednio przed iniekcją letalnej dawki narkozy pentobarbitalowej (Morbital) mysz zostanie dodatkowo znieczulona za pomocą mieszanki ketaminy z ksylazyną.

REPLACEMENT: Ze względu na próbę określenia roli zmian metabolizmu delecji genów metabolizmu lipidów na funkcję mięśni szkieletowych i serca oraz progresję procesu neurodegeneracyjnego, do przeprowadzenia badań niezbędne będzie wykorzystanie zwierząt laboratoryjnych. Badania na liniach komórkowych oraz materiale klinicznym nie umożliwią pełnej oceny zmian parametrów funkcji oraz metabolizmu energetycznego w badanych narządach. Niniejszy projekt zakłada kompleksową ocenę wpływu modyfikacji metabolizmu lipidów na organizm myszy z genetycznie warunkowaną HD przy zastosowaniu możliwie jak najmniejszej liczby osobników. Ponadto, uzyskane informacje mogą okazać się przydatne nie tylko w poprawie funkcji narządów dotkniętych płasawicą Huntingtona ale również leczeniu progresji procesu neurodegeneracyjnego u pacjentów dotkniętych tą chorobą. Podsumowując, uzyskane wyniki mogą przyczynić się do rozwoju terapii mających na celu poprawę funkcji oraz metabolizmu narządów dotkniętych w płasawicy Huntingtona- mózgu, mięśni szkieletowych oraz serca.

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.