

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: „**Ocena wpływu obwodowego antagonisty receptorów kannabinoidowych CB₁ AM6545 oraz aktywatora AMPK metforminy w doświadczalnym modelu tętniczego nadciśnienia płucnego u szczurów w mono i politerapii**”

2.Czas trwania projektu: 15.01.2021 – 31.12.2022

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): AM6545, metformina, tętnicze nadciśnienie płucne, monokrotalina

4.Cel projektu (art. 3 ustawy): PB2. Badania podstawowe - sercowo-naczyniowy układ krążenia krwi i limfy.

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.

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest rzadką, nieuleczalną chorobą, która powoduje wzrost ciśnienia krwi w krążeniu płucnym, czemu towarzyszy niedostateczny dopływ tlenu do organizmu, a nielezione prowadzi do zagrażającej życiu niewydolności serca. Wciąż poszukuje się nowych i skuteczniejszych metod leczniczych PAH. Coraz częściej zaleca się leczenie skojarzone (politerapię) z wykorzystaniem kilku leków o różnych mechanizmach działania.

Pobudzenie ośrodkowych receptorów kannabinoidowych CB₁ przez substancje obecne w marihuanie oraz ich odpowiedników powstających w organizmie człowieka i zwierząt – endokannabinoidów wyzwała reakcje charakterystyczne dla zażycia marihuany. Natomiast pobudzenie zlokalizowanych na obwodzie receptorów CB₁ wyzwała m.in. stan zapalny, włóknienie oraz stres oksydacyjny w szeregu narządach i tkankach w tym w płucach. Chroniczne podawanie obwodowego antagonisty receptorów CB₁ - AM6545 w dwóch różnych doświadczalnych modelach zwłóknienia płuc u myszy zmniejszyło zwłóknienie płuc, ilość powstających zmian patologicznych w tkance płucnej oraz zwiększyło przeżywalność zwierząt. Wpływ chronicznego podawania AM6545 w PAH (w którym dochodzi m.in. do stanu zapalnego i zwłóknienia płuc oraz rozwoju stresu oksydacyjnego) nie został zbadany.

Z komentarzem [KW1]: Wydaje mi się, że opis jest zbyt techniczny. Jest to faktycznie żywem przeesione uzasadnienie celu naukowego projektu z wniosku!

Kinaza białkowa aktywowana AMP (AMPK) monitoruje stan energetyczny ustroju. Jednym z czynników pobudzających AMPK jest niedobór tlenu w tkankach. Istnieje coraz więcej dowodów, że pobudzenie AMPK może być korzystne w leczeniu PAH. Co ważne, prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność aktywatora AMPK metforminy w PAH.

Celem projektu będzie kompleksowa ocena potencjalnego korzystnego działania AM6545 podanego oddzielnie i łącznie z metforminą w doświadczalnym modelu tętniczego nadciśnienia płucnego wywołanego monokrotaliną u szczura. Nasze badania mogą przyczynić się do rozwoju nowych złożonych terapii w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, które mogą zwiększyć skuteczność leczenia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Doświadczenia zostaną przeprowadzone na samcach szczurów stada niekrewniaczego Wistar Cmdb:Wi. Maksymalna ilość zwierząt przewidziana do przeprowadzenia doświadczeń wynosi 140 (70 do badań z tętnicznym nadciśnieniem płucnym oraz 70 kontrolnych do badań bez tętniczego nadciśnienia płucnego).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie: Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, można stwierdzić, że zaplanowanych w warunkach in vivo doświadczeń nie można w żaden sposób zastąpić modelami in vitro. Wszystkie zaplanowane doświadczenia zostaną wykonane zgodnie z ogólnie przyjętymi, stosowanymi obecnie na świecie i cytowanymi w najnowszych publikacjach metodami. Określenie potencjału terapeutycznego obwodowego antagonisty receptorów CB₁ podawanego oddzielnie i łącznie z aktywatorem AMPK w modelu tętniczego nadciśnienia płucnego w naczyniowym łożysku płucnym szczura wymaga badań na modelu eksperymentalnym. Przeszukanie baz danych wykazało, że działanie obwodowego antagonisty receptorów CB₁ podawanego oddzielnie i łącznie z aktywatorem AMPK w tej jednostce chorobowej nie zostało do tej pory zbadane. Nasze doświadczenia planujemy wykonać na najbardziej polecanym w chwili obecnej modelu PAH – wywołanym pojedynczą iniekcją MCT przypominającym nadciśnienie

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

płucne występujące u ludzi. Nasze badania mogą przyczynić się do rozwoju nowych, opartych na politerapii, terapii w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

Redukcja: Zaplanowana przez nas liczba zwierząt (w oparciu o wyliczenia statystyczne) jest optymalna dla każdej grupy badanej. Ponadto wykorzystamy własne doświadczenie z naszych poprzednich eksperymentów na szczurach z modelem nadciśnienia płucnego (*Sadowska i wsp., Int J Mol Sci. 2020;21:7077*), co zniweluje ilość strat.

Udoskonalenie: Zaplanowane metody eksperymentalne zostały wystandaryzowane tak, aby do minimum zredukować poziom stresu i bólu u zwierząt badanych, z jednoczesnym zapewnieniem pozyskania danych o wysokiej jakości. Natomiast pojawienie się jakichkolwiek oznak dyskomfortu u zwierząt w sposób istotny wpłynęłoby na wyniki badań. Zwierzęta będą utrzymywane w kontrolowanych warunkach środowiskowych ze stałym dostępem do wody i paszy i pod opieką wyszkolonej osoby. Wszelkie czynności związane z anestezją i humanitarnym uśmierceniem będą wykonywane zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującej dyrektywy 2010/63/EU. Zwierzęta będą przetrzymywane w optymalnych warunkach, przyzwyczajane do ręki człowieka (czynność 1) oraz będą miały zapewnione urozmaicone warunki bytowania (gryzaki, schowki).

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.