

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Badanie wpływu rapamycyny na odległe deficyty neurologiczne w zwierzęcym modelu udaru niedokrwinnego”
2. Czas trwania projektu: 24 miesiące
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): fotoudar, mTOR, rapamycyna, Catwalk
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.

Celem badania jest ocena związku pomiędzy zmianą aktywności szlaku mTOR wywołaną podaniem rapamycyny a przeżywalnością neuronów i odległymi deficytami neurologicznymi w szczurzym modelu udaru niedokrwinnego. Szlak mTOR jest nadrzędnym regulatorem metabolizmu komórkowego promującym procesy wzrostu. Rola mTOR w mechanizmie udaru niedokrwinnego pozostaje niejasna. Rapamycyna moduluje aktywność szlaku mTOR. Podając rapamycynę, możemy stwierdzić czy zmiany aktywności tego szlaku wpływają na wielkość udaru niedokrwinnego. W większości prac wykorzystujących zwierzęcy model udaru niedokrwinnego rapamycyna podawana jest przed wywołaniem udaru. Ważniejsze wydaje się jednak podanie jej po wywołaniu udaru niedokrwinnego, ponieważ lepiej koreluje to z praktyką kliniczną, w której leczenie wdrożyć możemy tylko po wystąpieniu niedokrwienia. Doświadczenie kładzie duży nacisk na ocenę

funkcjonalną. Dotychczas nie dokonywano oceny wpływu rapamycyny na odległe deficyty neurologiczne w zwierzęcym modelu udaru niedokrwienego przy użyciu metody Catwalk.

Udar niedokrwieny zostanie wywołany u szczurów szczepu Long Evans grup doświadczalnych. Wywołanie udaru niedokrwienego mózgu, z uwagi na brak unerwienia czuciowego kory mózgu, nie powoduje u zwierząt bólu po zabiegu. Po wywołaniu fotoudaru zwierzęta dwóch grup doświadczalnych będą otrzymywać rapamycynę. Okres obserwacji zwierząt będzie wynosił 10 lub 30 dni. W tym czasie zwierzęta będą poddawane ocenie funkcjonalnej, ponadto oceniany będzie tkankowy przepływ krwi w obrębie ogniska niedokrwienego. Zakończenie obserwacji będzie równoznaczne z eutanazją zwierząt i pobraniem ich mózgów do dalszych oznaczeń.

Badanie to pozwoli na poszerzenie wiedzy teoretycznej w zakresie związku pomiędzy aktywnością szlaku mTOR a neuroprotekcją w zwierzęcym modelu udaru niedokrwienego, co w przyszłości może stanowić punkt wyjścia w opracowaniu nowych strategii leczenia chorób niedokrwienno-niedotlenieniowych OUN.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu wykorzystanych zostanie 80 (6-9 tygodniowych) samców szczura wędrownego (*Rattus norvegicus*) szczepu Long Evans.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując wniosek badawczy, przeszukałem dostępne bazy danych PUBMED; ScienceDirect; Web of Science (JCR), wykorzystując słowa kluczowe: fotoudar/mTOR/rapamycyna/Catwalk

Uwzględnienie zasady zastąpienia:

Doświadczenie zakłada badanie wpływu rapamycyny na przeżywalność neuronów strefy penumbry i związane z tym odległe deficyty neurologiczne (efekt funkcjonalny). Badanie musi być zatem przeprowadzone na żywych organizmach, gdyż ewentualna hodowla komórkowa nie stwarza takich samych możliwości oceny. Wybór szczura jako zwierzęcia modelowego wynika z faktu, iż kaniulację

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

żyły ogonowej łatwiej przeprowadzić u większego zwierzęcia.

Uwzględnienie zasady ograniczenia:

Ilość zwierząt w każdej grupie musi być wystarczająca do przeprowadzenia odpowiednich testów statystycznych (test ANOVA). Ilość zwierząt w liczbie 5 (w ocenie histologicznej, immunochemicznej) oraz 10 (w ocenie funkcjonalnej) jest niezbędna do prawidłowej i silnej oceny wyników uzyskanych w poszczególnych grupach.

Uwzględnienie zasady udoskonalenia:

Metoda wywoływania udaru niedokrwinnego poprzez fotouczulenie pozwala na uzyskanie ogniskowego udaru z wyraźnym podziałem na strefę martwiczą i penumbę. Metoda ta jest dobrze poznana i zwalidowana w szczurzym modelu udaru niedokrwinnego. Z uwagi na niewielkie rany powstałe w powłokach ciała oraz powstanie ogniska udarowego o ograniczonej wielkości wydają się być najmniej traumatyzująca spośród dostępnych metod wywoływaniu udaru niedokrwinnego. Centrum Medycyny Doświadczalnej posiada zatrudnionego na stałe lekarza weterynarii co pozwala na ciągłe monitorowanie zdrowia i kondycji zwierząt po zabiegu i w razie potrzeby natychmiastową reakcję. Warunki w jakich będą przetrzymywane zwierzęta zarówno standard klatek, temperatura, wilgotność powietrza oraz wzbogacone środowisko pozwalają na maksymalny komfort zwierząt uczestniczących w doświadczeniu

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.