

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Wpływ zmian w aktywności nerwowego układu sympatycznego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron na progresję niewydolności krążenia w mysim modelu Tgaq*44* Czas trwania projektu

2. Czas trwania projektu 2 lata.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) niewydolność serca, układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ sympatyczny, myszy, Angiotensyna-(1-7)

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.

W niewydolności krążenia kluczową rolę odgrywa nerwowy układ sympatyczny oraz układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), które początkowo kompensują zaburzenia pracy serca, a w efekcie ich nadmierna stymulacja potęguje progresję niewydolności krążenia. Stąd też, pacjenci z upośledzoną czynnością serca poddawani są terapii hamującej układ sympatyczny oraz układ RAA. Terapie te jednak nie przynoszą zadowalających rezultatów u wszystkich pacjentów, a wyniki badań ostatnich lat wskazują na istnienie alternatywnego szlaku układu RAA (którego kluczowe elementy to: konwertaza angiotensyny 2; ACE2 oraz angiotensyna-(1-7)). Aktywacja alternatywnego szlaku układu RAA (który stymuluje także aktywność układu sympatycznego) może odgrywać istotną rolę w farmakologii

pacjentów kardiologicznych. Celem planowanych badań jest ocena zmian aktywności układu sympatycznego oraz układu RAA w mysim modelu niewydolności serca (Tgαq*44) oraz wykazanie roli alternatywnego szlaku układu RAA (poprzez jego zahamowanie) na relatywnie wczesnym etapie niewydolności serca w badanym modelu (gdzie obserwuje się znaczny udział wspomnianego szlaku). W tym celu planuje się zbadanie naturalnie postępujących zmian w niewydolności krążenia: w aktywności układu sympatycznego (ocena podstawowego EKG oraz zmian stężenia katecholamin. Dodatkowo planuje się ocenę zmian czynności serca oraz profilu angiotensyn (aktywności klasycznej oraz alternatywnej osi układu RAA), zależnych od zablokowania aktywności alternatywnego szlaku RAA (poprzez podanie inhibitorów dla angiotensyny-(1-7) i blokera dla receptora AT₁, oraz zmian czynności serca zależnych od zablokowania receptora dla bradykininy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy Tgαq*44 – 180 sztuk

Myszy FVB (szczep, z którego została wyprowadzona linia Tgαq*44) – 30 sztuk

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Ograniczenie: liczba zwierząt oraz wybór modelu, są zoptymalizowane pod kątem ilości i jakości przewidywanych danych. Technika obrazowania MR pozwala na nieinwazyjną ocenę czynności serca, zatem użyte myszy mogą przejść kolejne czynności wymagające pobrania tkanek. Podana sumaryczna liczebność grupy ma minimalny wymiar niezbędny do wykrycia istotności statystycznej (co zostało wykazane we wcześniejszych badaniach). Dodatkowo osoby pracujące przy projekcie posiadają odpowiednie przeszkolenia i doświadczenie do przeprowadzenia opisanych procedur. Ilość myszy w grupie kontrolnej (FVB), z której została wyprowadzona linia myszy Tgαq*44 została ograniczona do 30 sztuk (po 10 sztuk na dany etap wiekowy: 2, 10 i 14 m-cy), jako że z wcześniej przeprowadzonych badań wynika, że czynność serca zależna od wieku nie zmienia się znacząco w szczepie FVB pomiędzy 2-8 miesięcy (widoczne różnice uwidaczniają się dopiero w wieku 10 m-cy). Ponadto, liczebność każdej z badanych grup będzie zmniejszana, o ile tylko otrzymywane wyniki będą wskazywały na możliwość uzyskania istotnych statystycznie różnic przy mniejszej liczbie użytych zwierząt.

Zastąpienie: w planowanym doświadczeniu nie ma możliwości zastąpienia mysiego modelu Tgaq⁴⁴ modelem niezwierzęcym. Dostępne dane literaturowe wskazują, że mysy model niewydolności krążenia jest jednym z najlepiej odzwierciedlających modeli dla fenotypu ludzkiej niewydolności krążenia.

Udoskonalenie: podczas przeprowadzania doświadczenia z wykorzystaniem techniki obrazowania czynności serca MRI zwierzęta będą utrzymywane w znieczuleniu ogólnym, a procedura przeprowadzana będzie przez pod opieką przeszkolonego personelu, dzięki czemu uda się zminimalizować stres jaki mogą odczuwać zwierzęta. Ponadto do prowadzenia badań będą wykorzystywane nowoczesne techniki, dzięki którym uzyskane w doświadczeniu dane będą dobrej jakości i będą posiadały wszystkie potrzebne informacje. Eksperymenty dynamiczne i statyczne pozwolą uzyskać miarodajne wyniki, wpływające na procedurę przeprowadzenia kolejnych eksperymentów.

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