

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu .. **Naczynia limfatyczne i krwionośne w patologii serca w zespole metabolicznym – potencjalne cele terapeutyczne..**

1.Czas trwania projektu ...**01.12.2016 – 01.10.2019.....**

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ..**zespół metaboliczny, makrofagi, serce, mysz transgeniczna, miRNom....**

3.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.

Celem projektu jest zbadanie zmian zachodzących w sercu myszy cierpiących na zespół metaboliczny będący skutkiem mutacji w genie kodującym receptor dla leptyny (myszy transgeniczne BKS.Cg-Dock7^m+/⁺Lepr^{db}/J). Myszy te cierpią na otyłość, cukrzycę i hiperlipidemię co niekorzystnie odbija się na ich układzie sercowo-naczyniowym – obserwuje się u nich obrzęk, gromadzenie płynu oraz degenerację naczyń limfatycznych i wieńcowych. Dodatkowo, aby pogłębić patologiczny obraz serca u myszy indukować będziemy nadciśnienie, które często towarzyszy chorobom metabolicznym, za pomocą angiotensyny II (procedura o umiarkowanym stopniu dotkliwości). Nasze wcześniejsze badania wykazały, że w rozwoju naczyń, ale także w ich patogenezie, ogromną rolę odgrywają makrofagi, które

w sercu dzielą się na kilka populacji o różnym potencjale limfangio- lub angiogennym. Dlatego w naszym doświadczeniu będziemy badać obecność makrofagów w patologicznie zmienionym sercu, ich położenie względem naczyń krwionośnych i limfatycznych, następnie wyizolujemy je i zbadamy poziom ekspresji białek zaangażowanych w patogenezę zmian oraz zsekwencjonujemy tzw. miRNom, czyli cząsteczki miRNA zaangażowane w regulację funkcji makrofagów. Na podstawie uzyskanych wyników wybierzemy potencjalne czynniki (białka lub/i miRNA) i zbadamy ich wpływ na komórki śródbłonna limfatycznego i krwionośnego in vitro. Wyniki naszych badań zostaną następnie zweryfikowane u pacjentów cierpiących na zespół metaboliczny. Wytypowane przez nas czynniki zaangażowane w patogenezę zmian w sercu podczas cukrzycy i nadciśnienia mogą być w przyszłości wykorzystane do opracowania nowoczesnych terapii biologicznych tych schorzeń, których częstość w dzisiejszym społeczeństwie ciągle wzrasta.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

60 myszy

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przed przygotowaniem projektu badawczego obecny stan wiedzy został sprawdzony w bazie Pub-Med. Projekt w przedstawionym zakresie nie był dotychczas realizowany. Sprawdzone słowa kluczowe: zespół metaboliczny, serce, makrofagi, naczynia limfatyczne, naczynia wieńcowe, miRNA. Uzyskane wyniki zostaną zebrane i gruntownie przeanalizowane w celu wyłonienia potencjalnych czynników biorących udział w patogenezie chorób serca towarzyszących zespołowi metabolicznemu (cukrzycy, nadciśnieniu, hiperlipidemii). Wyniki uzyskane na zwierzętach będą podstawą do zaplanowania badań u ludzi i do opracowania badań klinicznych. Nasze wcześniejsze badania, w których sprawdzaliśmy rolę makrofagów w rozwoju serca w zarodku myszy wykazały, że komórki te mają ogromny wpływ na rozwój naczyń wieńcowych i limfatycznych w tworzącym się sercu. Wykazaliśmy, że makrofagi tkankowe w sercu dzielą się na kilka subpopulacji i w zależności od ich profilu transkrypcyjnego mogą produkować czynniki modulujące angiogenezę i limfangiogenezę. W literaturze znajdujemy wiele

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

doniesień o zaangażowaniu makrofagów w procesy patologiczne – na przykład ich wpływ na tworzenie się naczyń w guzach nowotworowych. Na tej podstawie uważamy, że makrofagi mogą być również zaangażowane w patogenezę zmian w sercu u chorych cierpiących na zespół metaboliczny. Identyfikacja czynnika, lub czynników produkowanych przez makrofagi (np.: czynników wzrostowych, transkrypcyjnych czy miRNA) może w przyszłości zaowocować opracowaniem nowoczesnej terapii, która zatrzyma niekorzystne zmiany w sercach chorych cierpiących na cukrzycę czy nadciśnienie.

Ze względu na jednorodny charakter materiału, wynikający z zastosowania zwierząt szczepów wsobnych powtórzymy każde doświadczenie molekularne (analiza w cytometrze przepływowym i RealTime PCR) tylko sześć razy tak aby uzyskać wystarczającą ilość materiału do analizy statystycznej. Zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach zgodnych z zaleceniami ustawy, tak aby nie odczuwały dyskomfortu. Dodatkowo będziemy wzbogacać ich środowisko w kryjówki (tunele) i materiał potrzebny do budowy schronienia (gaza, lignina itp.). Zwierzęta, którym wszczepimy pompy osmotyczne będą dostawały leki przeciwbólowe.