

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Rodzaje śmierci kardiomiocytów w kardiomiopatii Takotsubo”

2. Czas trwania projektu 01.12.2016 - 01.12.2019

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) kardiomiopatia takotsubo, isoprenalina, kardiomiocyty, śmierć komórki

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) - **kategoria 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 rodzaju i przebiegu śmierci kardiomiocytów w żeńskim, szczurzym modelu kardiomiopatii Takotsubo (TTC) indukowanym isoprenalina.

Kardiomiopatia Takotsubo (TTC) charakteryzuje się ostrą, odwracalną skurczową niewydolnością lewej komory serca wywołaną przez stres emocjonalny i/lub fizyczny, występującą głównie u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Patogeneza kardiomiopatii Takotsubo nie została dotychczas wyjaśniona. Sugeruje się, iż może ona wynikać z zaburzeń krążenia wieńcowego lub kardiotoksycznego działania katecholamin. Nieliczne prace, w tym nasze wstępne opublikowane wyniki dotyczące zmian histopatologicznych w sercu w TTC, wskazują na obecność śmierci kardiomiocytów oraz towarzyszącej jej reakcji zapalnej. Nie wyjaśniono dotąd rodzaju śmierci kardiomiocytów w kardiomiopatii Takotsubo, jej wpływu na przebieg choroby oraz roli żeńskich hormonów płciowych w tych procesach. Wydaje się, że wyjaśnienie powyższego procesu może w przyszłości stanowić punkt wyjścia do dalszych badań, mających na celu ustalenie skutecznej terapii celowanej.

Szczury płci żeńskiej, szczepu Sprague Dawley (SPRD/Mol/Lod), w wieku 9 tygodni będą miały przeprowadzoną operację owariektomii lub operację pozorowaną owariektomii. Następnie u szczurów zostanie wywołana kardiomiopatia Takotsubo lub pozorowana kardiomiopatia Takotsubo. Po podaniu ISO lub NaCl zostanie wykonane przezklatkowe badanie echokardiograficzne, po którym od szczurów zostanie pobrana krew żylna. Od zwierząt pobrane zostaną serca do dalszych badań.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Badania zostaną przeprowadzone u 168, 9-tygodniowych szczurów szczepu Sprague Dawley (SPRD) płci żeńskiej.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: w EBSCO; w PubMed; w Google Scholar; w Science Direct i w Web of Science (JCR).

Wykorzystałam słowa kluczowe: Takotsubo cardiomyopathy, rat model, cardiomyocyte, cell death, apoptosis, pyroptosis, necroptosis

Nieliczne prace, w tym nasze wstępne opublikowane wyniki dotyczące zmian histopatologicznych w sercu w TTC, wskazują na obecność śmierci kardiomiocytów oraz towarzyszącej jej reakcji zapalnej. Nie wyjaśniono dotąd rodzaju śmierci kardiomiocytów w kardiomiopatii Takotsubo, jej wpływu na przebieg choroby oraz roli żeńskich hormonów płciowych w tych procesach. Wydaje się, że w szczególności trzy rodzaje śmierci kardiomiocytów mogą pojawiać się w przebiegu TTC, tj. apoptoza, nekroptoza i pyroptoza. Dotychczas nie scharakteryzowano procesu apoptozy, pyroptozy i nekroptozy w TTC, jak również nie wyjaśniono ich wpływu na przebieg powyższej jednostki chorobowej. Obecne badanie przybliży rolę procesu śmierci kardiomiocytów w TTC oraz wpływu żeńskich hormonów płciowych na występowanie powyższych rodzajów śmierci komórkowej, co w przyszłości będzie stanowiło punkt wyjścia do dalszych badań, mających na celu ustalenie skutecznej terapii celowanej. Ocena osoczowego stężenia białek biorących udział w apoptozie, nekroptozie i pyroptozie być może przyczyni się do wykrycia nowych markerów rokowniczych w TTC przydatnych w praktyce klinicznej.

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

Zasada zastąpienia:

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że najbardziej adekwatny model doświadczalny wykorzystywany w badaniach dotyczących zwierzęcego modelu kardiomiopatii Takotsubo to szczury szczepu SPDR z podaną dotrzewnowo isoprenalina. Trzeba podkreślić, że szczury są obecnie podstawowym modelem badania złożonych mechanizmów patofizjologii układu sercowo-naczyniowego. Metody hodowli komórkowych, symulacje komputerowe czy badania *in vitro* są komplementarne i dostarczają dodatkowych informacji, nie są jednak w stanie zastąpić badań, w których wykorzystuje się żywe zwierzęta w celu poznania mechanizmów regulujących procesy fizjologiczne. Badania przeprowadzone zostaną na najniższych uorganizowanych zwierzętach.

Zasada ograniczenia:

W badaniu zaplanowano najmniejszą liczebność grup umożliwiającą wiarygodną analizę statystyczną uzyskanych wyników. Liczebność grup ustalona została w oparciu o prawidłowości statystyczne.

Zasada udoskonalenia:

Przeprowadzone procedury charakteryzują się niskim stopniem inwazyjności. Zabiegi przeprowadzane będą w warunkach sali operacyjnej przez osobę z wieloletnim doświadczeniem w operowaniu małych zwierząt. Hodowla zwierząt prowadzona jest w sposób odpowiedni przez doświadczony personel. Zwierzęta trzymane są oddzielnie jedynie na czas rekonwalescencji tak, aby zapewnić ich dobrostan. W badaniu planowane jest użycie leków znieczulających.

--