

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena sztywności naczyń krwionośnych mierzonej za pomocą prędkości fali tętna (PWV) w modelach mysich *in vivo*

2. Czas trwania projektu : 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) : prędkość fali tętna, dopplerowski pomiar przepływu krwi, sztywność naczyń krwionośnych, dysfunkcja śródbłónka, mysie modele *in vivo*

4. 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.

Sztywność naczyń krwionośnych jest zjawiskiem występującym zarówno w następstwie procesów fizjologicznych jak i patologicznych, zatem może stanowić ważny wskaźnik starzenia, a także biomarker ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano również, że sztywność naczyń jest ściśle powiązana z rozwojem dysfunkcji śródbłónka, stanowiącej kluczowy etap rozwoju wielu chorób, nie tylko układu sercowo-naczyniowego.

Celem badania jest ocena progresji sztywności naczyń w różnych mysich modelach dysfunkcji śródbłónka *in vivo*, co pozwoli wskazać wczesny etap zmian sztywności naczyń w kontekście rozwoju zaburzonej czynności śródbłónka.

Ocena sztywności naczyń krwionośnych wykonywana będzie na podstawie prędkości fali tętna (PWV), której wartość zwiększa się wraz ze zmniejszoną rozszerzalnością tętnic, przy pomocy nieinwazyjnej metody umożliwiającej ultradźwiękowy dopplerowski pomiar przepływu krwi (DFVS).

Badania przeprowadzone będą w modelach mysich, w których dysfunkcja śródbłónka rozwija się w wyniku wprowadzonej modyfikacji genetycznej lub jest wynikiem podawania diety wysokotłuszczowej (myszy karmione dietą wysokotłuszczową), a progresja zaburzonej czynności śródbłónka w tych modelach została scharakteryzowana w poprzednich badaniach.

Zarówno zaburzona czynność śródbłónka jak i wzrost sztywności naczyń krwionośnych, stanowią ważny biomarker rozwoju różnych chorób sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badanie umożliwiłoby wskazanie czulszego parametru o wartości prognostycznej w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa – 450 myszy

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas planowania powyższego doświadczenia, dokonana została analiza dotychczasowej wiedzy literaturowej. Na podstawie uzyskanych danych literaturowych stwierdza się, że brakuje prac opisujących progresję sztywności naczyń krwionośnych w mysich modelach *in vivo*, a także opisujących relacje dotyczącą etapu rozwoju obu patologii. Zarówno zaburzona czynność śródbłónka jak i wzrost sztywności naczyń krwionośnych, stanowią ważny biomarker rozwoju różnych chorób sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badanie umożliwiłoby wskazanie czulszego parametru o wartości prognostycznej w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie zasady zastąpienia:

Zasada zastąpienia w tym przypadku jest realizowana przez wybranie gryzoni u których mechanizmy

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

funkcjonowania i regulacji w układzie sercowo – naczyniowy są zbliżone do tych występujących u ludzi, przez co mysz domowa jest popularnym modelem wielu chorób układu sercowo – naczyniowego. Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych stanowią istotny element badań przedklinicznych, których nie są w stanie zastąpić badania in vitro. Stopień skomplikowania procesów metabolicznych przebiegających w organizmie uniemożliwia wykonanie tego typu eksperymentów na liniach komórkowych i hodowlanych, które m.in. nie są w stanie uwzględnić komunikacji międzykomórkowej i międzynarządowej. W przypadku pojawienia się alternatywnych procedur (zadowalających pod względem naukowym) o mniejszej dotkliwości dla zwierząt, zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na jakość wyników.

Zastosowanie zasad ograniczenia:

Samo wdrażanie obrazowania USG-doppler w celu detekcji/oceny tkanki w modelach zwierzęcych jest już realizacją zasady 3R. Dzieje się tak ponieważ stosowana technika obrazowania pozwala na pomiar kilkukrotny danego parametru/tkanki u jednego zwierzęcia np. w miarę progresji choroby, nie wymagając uśmiercenia zwierzęcia. Dodatkowo liczba zwierząt planowanych do użycia została określona na podstawie wcześniejszych badań in vivo z wykorzystaniem metod obrazowych. Wykorzystanie takiej ilości zwierząt ma na celu określić wpływ zmienności osobniczej na wyniki tak, aby zredukować błąd statystyczny. Aby ograniczyć stres i dyskomfort związanych z czynnościami przyżyciowymi, liczbę i dotkliwość czynności ograniczono do minimum. Czynności zaplanowane w doświadczeniu, według aktualnego stanu wiedzy, są możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt.

Zastosowanie zasady udoskonalenia:

Metoda obrazowania USG-doppler jest metodą nieinwazyjną (ograniczenie cierpienia i stresu), umożliwiającą wykonanie krótkiego pomiaru PWV. Obrazowanie dopplerowskie umożliwia pomiar kilku parametrów z kilku naczyń podczas jednorazowego uśpienia zwierzęcia, pozwala to na zmniejszenie liczby pomiarów wykonywanych na jednym zwierzęciu, co w konsekwencji wiąże się również ze zmniejszoną liczbą stosowanych zwierząt. Przeprowadzone po obrazowaniu USG-Doppler eksperymenty ex vivo na pobranych tkankach i narządach, pozwalają na maksymalne pozyskanie danych mówiących o fenotypie ściany naczyń, co przyczyni się do całkowitej redukcji ilości koniecznych do przeprowadzenia eksperymentów. Wybrana metoda eutanazji jest ogólnie znaną i dopuszczoną do stosowania przez ustawodawcę metodą. Pozwala na prawidłowe pobranie tkanek do

badań funkcji śródbłonna i zmian miażdżycowych. Do prowadzenia badań będą wykorzystywane nowoczesne techniki. Planowane procedury przeprowadzane będą pod opieką przeszkolonego personelu, dzięki czemu uda się zminimalizować stres jaki mogą odczuwać zwierzęta.

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.