

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola receptora HMMR w rozwoju miażdżycy.
2. Czas trwania projektu: 2 lata
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) miażdżycy, stan zapalny, przebudowa naczyń
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.

Miażdżycy to przewlekła choroba, której etiologia nie została w pełni poznana, posiadająca charakter zapalny. Przeprowadzone badania pozwolą na poznanie roli Receptora Ruchliwości w którym pośredniczy hialuronian (HMMR, *Hyaluronan Mediated Motility Receptor*) w rozwoju miażdżycy. W doświadczeniach zostanie użyty genetycznie zmodyfikowany model myszy (Mysz domowa) z wyeliminowaną apolipoproteiną E (ApoE^{-/-}). Jest to przyjęty złoty standard w badaniach nad miażdżycą z uwagi na zbliżone objawy obserwowane u myszy w porównaniu do objawów chorobowych człowieka z miażdżycą. Mysiom dodatkowo będzie podawana pasza wysokołuszcowa, wysokocholesterolowa w celu zintensyfikowania rozwoju miażdżycy.

Model ten umożliwia rozwinięcie miażdżycy bez stosowania środków farmakologicznych ani inwazyjnych interwencji chirurgicznych, co za tym idzie użycie tego modelu nie przyczynia się do wywoływania dodatkowego cierpienia u zwierząt. Myszy będą narażone jedynie na ból pooperacyjny związany z wszczepieniem minipomp osmotycznych (wielkości ok 2,5cm i średnicy 7mm) dozujących substancję blokującą receptor HMMR. Jednak dzięki zastosowaniu minipomp cierpienie zwierząt zostanie ograniczone, gdyż nie będą one narażone na każdorazowe podawanie peptydu. Czas trwania eksperymentu jest długi (wynosi 6 tygodni) co oznacza że przy codziennym podawaniu substancji, myszy

narażone byłyby na przewlekły stres i cierpienie. U zwierząt karmionych paszą wysokotłuszczową może nastąpić również niewielkie zwiększenie masy ciała, jednak nie wpłynie to istotnie na dobrostan zwierząt. Po zakończeniu eksperymentu zwierzęta zostaną uśmiercone, a pobrane narządy oraz krew posłużą do dalszych analiz.

Zaplanowane badania przyczynią się do lepszego poznania mechanizmu miażdżycy, oraz potencjalnego celu terapeutycznego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*) – 48 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono obecny stan wiedzy na temat realizowany w przedstawionym doświadczeniu w następujących bazach danych: Google Scholar, PUBMED, ScienceDirect, Web of Science, wykorzystując słowa kluczowe: atherosclerosis, HMMR, hialuronian receptors. Przedłożony plan doświadczenia i zastosowany model badawczy obejmują problematykę dotychczas niepodejmowaną w badaniach nad patomechanizmem miażdżycy. Model linii myszy ApoE^{-/-} został wybrany do zaplanowanego doświadczenia ze względu na jego użyteczność w poprzednich badaniach nad miażdżycą i chorobami sercowo-naczyniowymi (publikacje w renomowanych czasopismach) oraz z uwagi na doświadczenie wnioskującego w pracy przy użyciu tego modelu. Model ten umożliwia rozwinięcie miażdżycy bez stosowania środków farmakologicznych, co za tym idzie użycie tego modelu nie przyczynia się do wywoływania dodatkowego cierpienia u zwierząt.

Zastąpienie:

Na każdym etapie planowania doświadczenia sprawdzono dane literaturowe związane z badaną tematyką w celu sprawdzenia dotychczasowej wiedzy na badany temat. W badanej literaturze nie ma obecnie alternatywnych metod badania wpływu genu HMMR w miażdżycy bez zastosowania modelu zwierzęcego.

Ograniczenie:

W przypadku miażdżycy nie ma możliwości przeprowadzenia badań bez użycia modelu zwierzęcego. Badania wstępne wykazały wpływ genu HMMR na stężenie białek adhezyjnych odpowiadających za powstawanie stanu zapalnego, który przyczynia się do rozwoju miażdżycy. W związku z tym ograniczyliśmy prawdopodobieństwo niepowodzenia badań. Ilość osobników została dobrana za

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

pomocą testów statystycznych w sposób, który umożliwił zminimalizowanie ilości osobników przy zachowaniu odpowiedniej istotności statystycznej.

Udoskonalenie:

W celu zapewnienia jak najwyższego dobrostanu zwierząt, wykonanie doświadczenia oraz opieka nad nimi zostanie zapewniona przez personel mający duże doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Zastosowane klatki o powierzchni podłogi 375cm² zapewniają komfort przestrzenny zwierzętom. Myszy będą przebywały w klatkach ze wzbogaceniami (papierowe tunele, materiał do robienia gniazd). Przez 2 doby po operacji zwierzętom będzie podawany **podskórnie Carprofen** w celu ograniczenia bólu pooperacyjnego.

Metodyka doświadczenia została oparta na wcześniejszych badaniach opublikowanych w renomowanych czasopismach o tematyce badań chorób sercowo naczyniowych. Metodyka ta była również powszechnie stosowana przez Wnioskodawców mających duże doświadczenie w tym temacie. Wszystkie procedury zostały zaplanowane na podstawie uzyskanej przez nas dotychczas wiedzy wyniesionej z eksperymentów przeprowadzonych w przeszłości, jak i z literatury tak, by ryzyko niepowodzenia i konieczności powtarzania wnioskowanego doświadczenia zostało zminimalizowane.

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.