

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Określenie roli komórek śródbłonka w tworzeniu tętniaka aorty brzusznej u myszy.**

2. Czas trwania projektu: **36 miesiące**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **aorta, układ krążenia, śródbłonek, tętniak aorty brzusznej, AAA**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **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.

Tętniak aorty to trwałe poszerzenie aorty, które przekracza standardową średnicę o co najmniej 50%. Najczęściej rozwija się w części podnerkowej aorty i nazywany jest wówczas tętniakiem aorty brzusznej (AAA, ang. abdominal aortic aneurysm). Pojawienie się tętniaka obarczone jest wysokim ryzykiem jego pęknięcia, co prowadzi do śmierci w ponad 80% przypadków u ludzi. Etiologia AAA wciąż jest nie do końca wyjaśniona, a badania dotyczące AAA były jedynie opisowe i korelowały obserwowane zmiany z obecnością (lub nie) tętniaków. Wciąż niewiele wiadomo na temat szczegółowych, molekularnych i komórkowych mechanizmów tej choroby. Wyniki dotychczasowych badań oraz dane literaturowe wskazują na istotną rolę komórek śródbłonka w etiologii AAA. Zaobserwowano, że u myszy podatnych na AAA dochodzi do migracji pojedynczych komórek śródbłonka wyściełających aortę do wnętrza ściany tego naczynia. Ponadto uwidoczniono anomalie strukturalne aorty w postaci kilkumikrometrowych fenestracji w warstwie wewnętrznej. Zauważono również silną neowaskularyzację w obrębie skrzepliny tętniaka. Istotą badań jest weryfikacja postawionej hipotezy badawczej, zakładającej, że nieliczne komórki śródbłonka budujące warstwę wewnętrzną aorty migrują do wnętrza ściany aorty, a następnie ulegają klonalnej ekspansji. Odpowiednia kontrola tego procesu ma istotne znaczenie w tworzeniu i stabilności tętniaka aorty brzusznej. Ponadto, obecność fenestracji w obrębie wewnętrznej strony aorty, predysponuje do powstawania tętniaków aorty brzusznej. Celem przedstawionego wniosku jest weryfikacja tych hipotez.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym.

ZASTĄPIENIE: Dostępne metody badań in vitro z wykorzystaniem aortalnych komórek śródbłonna i mięśniówki gładkiej aorty dają jedynie częściową informację o mechanizmach powstawania AAA. Jednocześnie jak dotąd niemożliwe jest wywołanie w komórkach izolowanych z aorty zmian przypominających te w komórkach tętniaka. Ponadto, niedostępne są linie komórkowe komórek tętniaka aorty brzusznej, a hodowla pierwotna wymaga odpowiednio dobranych dawców i jest kosztowna oraz czasochłonna przy niewielkiej szansie powodzenia hodowli. Dlatego w badaniach nad patogenezą tętniaków aorty brzusznej powszechnie wykorzystuje się modele zwierzęce. Wybrany model doświadczenia wykorzystuje myszy z prawidłowym poziomem apolipoproteiny E na diecie wysokotłuszczowej, którym przez podskórną wszczepioną infuzyjną pompę osmotyczną podawana będzie angiotensyna II. Zastosowanie pompy infuzyjnej ogranicza cierpienie i dyskomfort zwierząt w trakcie wywoływania tętniaka. Pompa infuzyjna pozwala na precyzyjne kontrolowanie dawki podawanego leku i dzięki niej nie ma potrzeby kilkunastodniowego nastrzykiwania zwierząt. Ponadto metoda ta w krótkim czasie (ok. 7-10 dni) pozwala wywołać tętniaka aorty brzusznej, co skraca czas doświadczenia i ogranicza niepotrzebne cierpienie zwierząt. Tkanki będą również udostępniane na terenie Użytkownika uwzględniając zasady zastąpienia w doświadczeniach

OGRANICZENIE: W pojedynczym doświadczeniu na każdą grupę eksperymentalną przypada 5 osobników. Dotychczas przeprowadzone doświadczenia pozwoliły stwierdzić, że ta liczebność zwierząt jest minimalną, ale jednocześnie wystarczającą do uzyskania wiarygodnych wyników. W doświadczeniu zaproponowano dość szczegółowe analizy i monitorowanie powstawania AAA, co pozwoli na dokładne określenie warunków eksperymentów i ograniczenie liczby zwierząt w przyszłości. Materiał ze zwierząt będzie wykorzystywany do szeregu analiz, takich jak barwienia immunofluorescencyjne, analiza ekspresji genów i poziomu białka, barwienia immunohistochemiczne. Ponadto, nawet w przypadku pęknięcia tętniaka i śmierci zwierzęcia, w ramach możliwości będą pobierane z nich tkanki.

UDOSKONALENIE: Zwierzęta w trakcie trwania eksperymentów będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich procedury będą przeprowadzone przez doświadczonych osoby. Pozwoli to na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy też bólem. Środowisko myszy zostanie wzbogacone o materiał gniazdujący oraz klocki drewniane, co zapewni im urozmaicenie otoczenia oraz przyczyni się do poprawy ich dobrostanu. Planowany model został już zoptymalizowany.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.