

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Farmakologiczna ochrona serca poddanego niedokrwieniu i niedotlenieniu – badania na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji.**

2. Czas trwania projektu 1.02.2020-30.01.2025

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): świnię, pig, ischemia/reperfusion injury, cardioprotection, nitric oxid syntase, doxycycline

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): badania translacyjne lub stosowane

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.

Mechanizm powstawania uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego (IR) mięśnia sercowego (uszkodzenia pozawałowego) nie został w pełni poznany, **dlatego celem tego projektu badawczego jest ocena zastosowania inhibitorów modyfikacji potranslacyjnych białek kurczliwych MLC1 i MLC2 (ML-7, L-NAME) oraz substancji zmniejszających aktywność MMP-2 (doksycyklina, pochodne barbituranów piperazyny), a także kwasu acetylosalicylowego (lek p/plytkowy, p/zapalny) i odpowiedź czy badane mieszaniny lub lek może chronić serce przed uszkodzeniem w wyniku IR.** Potwierdzenie kardioprotekcyjnego działania testowanych substancji farmakologicznych na modelu zbliżonym do organizmu ludzkiego stworzy podstawy do zaproponowania klinicystom nowej strategii farmakologicznej do prewencji i leczenia uszkodzeń serca powstających podczas niedokrwienia i rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. Dodatkowo zaproponowana strategia może w przyszłości zostać

wykorzystana w zapobieganiu i leczeniu skutków zamartwicy u noworodków oraz ochrony narządów przeznaczonych do transplantacji (na etapie transportu, przechowywania i po przeszczepieniu narządu w ciele biorcy).

W projekcie przewidziano 4 oddzielne eksperymenty (procedury 2-5) oraz wywołanie uszkodzenia niedokrwiennego bez podania leków (procedura 1, n=6), w których zostanie wykorzystanych 54 świń domowych zwisloucha o masie 35-45 kg:

Procedura 2: Ocena kardioprotekcyjnego działania N-podstawionych fenoksyfenylowych pochodnych barbituranów piperazyny na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji – badania *in vivo* w 3 stężeniach (n=18).

Procedura 3: Ocena czy podanie (–)-trans- Δ^9 -THC do serca poddanego niedokrwieniu i reperfuzji ochroni tkankę przed uszkodzeniem – badania na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji *in vivo* (n=18)

Procedura 4: Ocena czy mieszanina podprogowych stężeń wybranych inhibitorów chroni serce przed dysfunkcją skurczową wywołaną niedokrwieniem i reperfuzją na modelu świńskim. (n=6)

Procedura 5: Ocena kardioprotekcyjnego działania iniekcyjnego kwasu acetylosalicylowego na świńskim modelu niedokrwienia/reperfuzji – badania *in vivo* (n=6)

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Świnia domowa 64 sztuk, w wieku 16 - 20 tygodni i wadze 35-45 kg

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED, Google Scholar, ScienceDirect, Web of Science, Scopus.

W wyszukiwaniu informacji związanych z tematem wykorzystano następujące słowa kluczowe: świnie, pig, ischemia/reperfusion injury, cardioprotection, nitric oxid syntase, asymmetric dimethyloarginine, doxycycline

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że świnie są najbardziej odpowiednim z dostępnych modeli zwierzęcych do prowadzenia niniejszych badań. Planowane doświadczenie nie było dotąd wykonywane

Zasada zastąpienia: ze względu na wielkość, sposób dostępu naczyniowego, wielkości naczyń wieńcowych oraz możliwość ich przyżyciowego zobrazowania i docelowe wskazanie możliwości wykorzystania nowych strategii leczenia niedokrwienia mięśnia sercowego u ludzi nie jest możliwe zastąpienie świni innym gatunkiem zwierzęcia. Jest to zwierzę, którego układ krwionośny (wielkość serca, naczyń, masa ciała) są najbardziej zbliżone do

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

ludzkiego, a metodologia wykonywania badań i znieczulenia znana i powszechnie stosowana przy innych rodzajach leków. Niniejsze badania poprzedzone były badaniami in vivo oraz badaniami na szczurzych sercach perfundowanych.

Zasada udoskonalenia: doświadczenie zespołu nabyte w pracy doświadczalnej w projektach WROVASC, OVOCURA, DEMONSTRATOR+ (projekt Biocervin) i STRATEGMED (projekt VALE) pozwala na zaplanowanie doświadczenia w taki sposób by maksymalnie ograniczyć ból, cierpienie, dystres zwierząt podczas doświadczenia. Czas procedury jest najkrótszy z możliwych i wynika z udziału w tej czynności doświadczonych badaczy wykonujących procedury badania hemodynamicznego u zwierząt oraz wsparcie merytoryczne osób wykonujących podobne procedury u ludzi.

Zasada ograniczenia: w doświadczeniu planuje się wykonać w grupach $n=6$, a ich liczba jest podyktowana wiarygodnością metod analizy statystycznej. Liczba zwierząt w grupie (6 osobników) jest najmniejsza z możliwych z punktu widzenia statystycznej weryfikacji wyników dla wielu grup zmiennych oraz dla zmiennych powiązanych (test t-Studenta, jednoczynnikowa analiza wariancji one-way ANOVA, testy post-hoc Newmana i Keulsa) i zostały ustalone w oparciu o analizę mocy testu, przy założeniu $p=0,05$ i mocy testu $=0,8$. Liczba zwierząt przewidziana w projekcie została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów projektu i odpowiedzi na hipotezę badawczą. W całkowitej liczebności zwierząt wykorzystanych w projekcie uwzględniono możliwość wywołania śmiertelnej arytmii (stąd całkowita liczba zwierząt została powiększona o 20% - $54 + 20\% = 64$ świń). Badania na świniami były poprzedzone badaniami na innych modelach, w tym modelu szczurzego serca perfundowanego, co pozwala również ograniczyć liczbę zwierząt w grupach do minimalnej. Tkanki mięśnia sercowego od zwierząt zdrowych (mięsień sercowy nie poddany niedokrwieniu/reperfuzji) zostaną pozyskane z banku tkanek jaki posiada Katedra Chorób Wewnętrznych.

Zwierzęta będą utrzymywane w warunkach środowiskowych odpowiednich dla ich gatunku, a zastosowane metody badawcze zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, stres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt.

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.