

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ ewolokumabu (inhibitora konwertazy subtylizyny/koneksyny 9) na kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń oraz wybrane parametry gospodarki lipidowej i czynników adhezyjnych u szczurów poddanych diecie wysoko-tłuszczowej.

2. Czas trwania projektu: 10 tygodni

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) Ewolokumab, kurczliwość mięśniówki gładkiej

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.

**Hipercholesterolemia stanowi globalny problem zdrowotny. Jest głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do wzrostu zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, które są pierwszą przyczyną zgonów na świecie. Duże nadzieje budzi nowa grupa leków - inhibitory pro proteiny konwertazy subtylizyny/keksyny 9. Działanie ich polega na zwiększeniu liczby receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów przez zmniejszenie ich degradacji. Inhibitory PCSK9 są szansą na powszechną realizację restrykcyjnych wytycznych lipidologicznych. Dotychczasowe badania potwierdziły skuteczność nowych leków w leczeniu hipercholesterolemii. Pozostaje jeszcze tajemnicą czy inhibitory PCSK9 wywierają korzystne działanie tylko przez wpływ na przemiany lipidów czy ich sukces terapeutyczny zależy**

także od innych czynników. W modelach toksyczności leku przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych inhibitorów PCSK9.

W naszym doświadczeniu chcielibyśmy ocenić wpływ ewolokumabu na kurczliwość mięśniówki gładkiej tętnicy ogonowej szczura oraz wybrane parametry gospodarki lipidowej i czynników adhezyjnych u szczurów poddanych diecie wysoko-tłuszczowej. Wyniki te zostaną porównane z grupą szczurów otrzymujących placebo oraz z grupą karmioną paszą hodowlaną, której podamy lek i placebo. Dotychczas nie przeprowadzono badań z użyciem inhibitorów konwertazy propeptyny subtylizyny/koneksyny 9, które pokazywałyby ich wpływ na mięśniówkę gładką naczyń, jak i zmiany poziomów czynników adhezyjnych. Dlatego nasze doświadczenie może stanowić kolejny krok w poznawaniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Badanie zostanie przeprowadzone na szczurach karmionych dietą wysoko tłuszczową przez okres 6 tygodni celem indukcji dyslipidemii. Następnie przez okres 4 tygodni, co tydzień grupa badana będzie otrzymywała nowy lek podczas kontynuacji podawania paszy wysoko tłuszczowej. Na początku doświadczenia oraz przed podaniem każdej dawki leku pobierana będzie krew pod kątem oceny parametrów gospodarki lipidowej oraz czynników adhezyjnych. Na końcu eksperymentu zostanie pobrana tętnica ogonowa szczura. Zostanie wykorzystana jako materiał do oceny wpływu ewolokumabu na kurczliwość mięśniówki gładkiej ściany naczynia. Nasza praca będzie prawdopodobnie pierwszą poruszającą temat wpływu inhibitorów konwertazy propeptyny konwertazy subtylizyny/koneksyny 9 na kurczliwość mięśniówki gładkiej i czynników adhezyjnych.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

40 Szczurów typu Wistar płci męskiej

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Badanie zostanie przeprowadzone z uwzględnieniem zaleceń dotyczących badań na gryzoniach (EHRA). Zastosowane metody mają oparcie naukowe w literaturze zawartej w bazach bibliograficznych (PUBMED). Doświadczenie nie może zostać wykonane na ludziach, gdyż niemożliwe jest przyżyciowe pobranie tętnic celem oceny wpływu badanego leku na ich kurczliwość. Wykorzystanie modelu zwierzęcego jakim jest szczur pozwoli na pobranie odpowiedniej długości tętnicy ogonowej, która stanowić będzie najlepsze odzwierciedlenie

naczyń ludzkich. Tętnica ogonowa szczura wielokrotnie służyła jako materiał do badań nad kurczliwością mięśniówki gładkiej w stosunku do wielu leków. Jest materiałem eksperymentalnym sprawdzonym i powszechnie stosowanym w farmakologii. Daje wyniki powtarzalne, a co najważniejsze mające konkretne przełożenie na zastosowanie u ludzi. Ponadto nie istnieje alternatywa w postaci symulacji matematycznej, która pozwoliłaby na oszacowanie wyników lub zastąpienie zwierząt bezkręgowcami. Badania toksyczności i farmakokinetyki ewolokumabu przeprowadzone na chomikach i małpach wykazały bezpieczeństwo zastosowanych dawek oraz częstość ich podawania. Zmniejszona liczba zwierząt w eksperymencie jest jednocześnie optymalną dla osiągnięcia istotności statystycznej. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Konwencji do spraw ochrony zwierząt kręgowych wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych oraz dyrektywą 2010/63/UE w procedurach wezmą udział tylko zwierzęta hodowlane. Zasadę udoskonalenia zrealizujemy zmniejszając dystres badanych zwierząt poprzez wykonywanie wszystkich inwazyjnych procedur w znieczuleniu oraz zmniejszenie częstości podawanych leków. Każda procedura będzie poprzedzona handlingiem, dzięki któremu do minimum ograniczymy lęk i stres u zwierząt. Nad przebiegiem badania będzie czuwała wykwalifikowana kadra z wieloletnim doświadczeniem w pracy ze zwierzętami, która w razie jakichkolwiek nieprawidłowości lub pogorszenia stanu zdrowia zwierząt, będzie potrafiła zareagować w adekwatny sposób.