

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Analiza wpływu obwodowej reakcji zapalnej na białka BET w mózgu**

2. Czas trwania projektu 01.07.2020 - 30.06.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **lipopolisacharyd, endotoksemia, mózg, mikroglej, białka BET**

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.

Celem projektu jest uzyskanie nowej wiedzy dotyczącej roli białek z rodziny BET w zależnych od mikrogleju procesach zachodzących w mózgu podczas endotoksenu (sepsy), kiedy to bakteryjne endotoksyny aktywują układ odpornościowy w całym organizmie. Wśród pacjentów, którzy przeżyli endotoksemię, znaczny odsetek skarży się na długotrwałe zaburzenia zdolności poznawczych i pamięci. Mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Prawidłowa regulacja funkcji komórek mikrogleju, które reprezentują w mózgu układ odpornościowy, i ich interakcji z neuronami, ma podstawowe znaczenie dla utrzymania homeostazy w ośrodkowym układzie nerwowym i dla utrzymania prawidłowego działania neuronów. Bardzo ważną rolę w regulacji aktywności mikrogleju mogą odgrywać białka z rodziny BET (ang. bromodomain and extraterminal domain), które regulują ekspresję genów. Opublikowane wyniki badań wskazują, że zahamowanie aktywności białek BET może wpływać na niektóre mechanizmy układu odpornościowego w narządach obwodowych. Nie zbadano natomiast, jaką rolę odgrywają białka z rodziny BET w mózgu podczas endotoksenu.

Uzyskanie danych w wyniku realizacji proponowanego projektu przyczyni się do rozwoju nauki, a także pozwoli na wyznaczenie potencjalnych celów terapeutycznych (białka BET) dla poszukiwania skutecznych związków farmakologicznych o działaniu neuroprotekcyjnym w warunkach endotoksemii. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.

Przewidywane szkody, jakie badania mogą spowodować u zwierząt, są umiarkowane i ograniczone do stresu i krótkotrwałego bólu związanego z iniekcją. U zwierząt, które otrzymają iniekcję LPS pojawi się przejściowy stan tzw. sickness behavior, czyli objawy typowe dla organizmu w czasie trwania infekcji (np. brak apetytu, apatia, zmiana temperatury ciała).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W przebiegu doświadczenia wykorzystane zostanie 80 samców gatunku Mysz domowa (*Mus musculus*) szczepu C57BL/6J .

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono stan istniejącej wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED, SCOPUS i Google Scholar wykorzystując słowa kluczowe: LPS, endotoxin systemic inflammation, experimental model, BET, brain.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że badanie mechanizmów oddziaływania obwodowych procesów zapalnych na ośrodkowy układ nerwowy i potencjalnych terapii neuroprotekcyjnych z wykorzystaniem inhibitora BET niesie ze sobą konieczność użycia gryzoni, jako organizmów modelowych. W warunkach *in vitro* możliwe jest wycinkowe badanie niektórych tylko mechanizmów działania układu odpornościowego, nie da się natomiast uniknąć zastosowania modelu zwierzęcego w badaniach wpływu procesów obwodowych na OUN. Złożoność zjawisk zachodzących w czasie endotoksemii, a także wpływ czynników takich jak bariera krew-mózg, czy też metabolizowanie leków w wątrobie nie pozwala na wykorzystanie organizmów prostszych (rośliny, bezkręgowce) ani na ograniczenie się do hodowli komórkowych.

Nagromadzony materiał badawczy uzasadnia hipotezę, że białka BET odgrywają istotną rolę w regulacji funkcji mikrogleju, co może mieć istotne znaczenie w czasie endotoksemii. Brak jest jednak danych szczegółowych bezpośrednio to potwierdzających. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na wyznaczenie celów terapeutycznych dla poszukiwania skutecznych związków

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

działających neuroprotekcynie. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.

ZASADA ZASTĄPIENIA

Po przeszukaniu baz danych dotyczących metod alternatywnych ograniczających liczbę zwierząt bądź całkowicie je wykluczających, wobec braku odpowiednich modeli nie-zwierzęcych, postanowiono zrealizować plan badawczy z wykorzystaniem najmniejszej z możliwych liczby zwierząt, która zapewni osiągnięcie celu badawczego i statystycznego, ze szczególną dbałością o stosowanie zasad 3R.

ZASADA OGRANICZENIA

Zaplanowana w doświadczeniu ilość zwierząt (10 w każdej grupie eksperymentalnej) jest najmniejszą z możliwych do przeprowadzenia badań i uzyskania wiarygodnych wyników. Liczba ta została ustalona na podstawie wieloletniego doświadczenia w pracy badawczej. Do badań wybrano zwierzęta laboratoryjne o pożądanym cechach. Są to zwierzęta o wysokim statusie higienicznym i wysokim stopniu pokrewieństwa (szczep wsobny). Zastosowanie jednopłciowej grupy badawczej pozwoli na uniknięcie rywalizacji samców o samice i zmniejszy rozrzut uzyskanych wyników.

ZASADA UDOSKONALENIA

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, dystres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt. Zastosowanie jednopłciowej grupy badawczej pozwoli uniknąć rywalizacji samców o samice. W trakcie trwania eksperymentu zwierzęta będą pozostawały w swoich klatkach bytowych z utrzymaniem warunków wzbogaconego środowiska (domki, tunele, materiał gniazdowy-długie i szerokie wióry oraz bawełniane płatki kosmetyczne, okazjonalnie drewniane gryzaki) i z ciągłym dostępem do wody i karmy. Kontakt ze zwierzętami będą miały wyłącznie osoby wykonujące doświadczenie. W razie wystąpienia u zwierząt widocznych objawów bólu i cierpienia zostaną one wyłączone z procedury przez humanitarne uśmiercenie.

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.