

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: **Wpływ diety wysokocholesterolowej oraz utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości na funkcję bariery filtracyjnej nerek**

2.Czas trwania projektu: **12 miesięcy**

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości, kłębuszek nerkowy, bariera filtracyjna, hipercholesterolemia**

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 zwiększa akumulację wolnych rodników tlenowych (ROS) we krwi, które z jednej strony zwiększają przepuszczalność filtru kłębuszkowego (GFB) dla albuminy a z drugiej utleniają białka i lipidy. Podstawowym celem badań jest poznanie roli utlenionych lipoprotein niskiej gęstości (oxLDL) w krótkotrwałej i długotrwałej regulacji przepuszczalności dla albuminy GFB w stanach patofizjologicznych przebiegających ze zwiększonym stężeniem cholesterolu we krwi. Postuluje się, że zwiększona przepuszczalność GFB dla albuminy w hipercholesterolemii jest efektem oddziaływania oxLDL z receptorami zlokalizowanymi na komórkach filtru kłębuszkowego. W konsekwencji dochodzi do albuminurii, która jest znanym czynnikiem nefrotoksycznym. Wyniki doświadczeń przyczynią się do głębszego poznania mechanizmów regulujących przepuszczalność GFB dla albuminy. Pozwolą na

scharakteryzowanie udziału w tym procesie modyfikowanych lipoprotein niskiej gęstości (oxLDL) w warunkach dyslipidemii przebiegającej pod postacią hipercholesterolemii. Wydaje się, iż pozyskana wiedza przyczyni się do głębszego zrozumienia patomechanizmu białkomoczu u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz u chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Zważywszy na nefrotoksyczne działanie albuminy zawartej w płynie cewkowym nerek, pozyskane w trakcie realizacji projektu informacje mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych wiodących do zwolnienia dynamiki progresji chorób nerek a tym samym znacząco zmniejszyć liczbę chorych w schyłkowym okresie niewydolności tego narządu, którzy wymagają bardzo kosztownego leczenia nerkozastępczego. Doświadczenia będą miały kategorię dotkliwości umiarkowaną, ze względu na konieczność wykorzystania klatek metabolicznych, stosowanie iniekcji oraz przeprowadzanie badań klirensowych. Nie przewiduje się, aby zwierzęta były narażone na dodatkowe niedogodności niż te przewidziane w projekcie. Badania zakwalifikowano do kategorii [PB8] – badania podstawowe/układ moczowo-płciowy i rozrodczy.

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

Planuje się wykorzystanie do doświadczeń 48 samców szczura (*Rattus norvegicus*) szczepu albinotycznego niekrewniaczego stada Wistar.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Zastąpienie: Proponowany projekt badawczy jest możliwy do przeprowadzenia tylko z użyciem modelu zwierzęcego. Nie ma możliwości przeprowadzenia proponowanych badań na ludziach lub modelach hodowli komórkowych. W proponowanym modelu doświadczalnym m.in. będzie indukowana hipercholesterolemia oraz stres oksydacyjny, co ma niewątpliwie negatywne skutki wielonarządowe. Nie ma możliwości przeprowadzenia tego typu badań *in vitro* ze względu na złożoność badanych procesów. Istnieją badania przeprowadzone m.in. na hodowlach komórkowych podocytów (Gutwein et al. *Am J. Pathol.* 2009; Wang et al. *Cell Biochem. Biophys.* 2014), w których m.in. udowodniono obecność receptorów, dla których ligandem są cząstki oxLDL, przez co są one podatne uszkodzenia ze

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

strony nadmiernego stresu oksydacyjnego, oraz gromadzenia się lipidów. Natomiast brak doniesień, które opisywałyby wpływ oxLDL na integralną strukturę jaką jest bariera filtracyjna kłębuszków nerkowych w warunkach *in vivo*, gdzie brak izolacji struktur tkankowych, czy komórkowych działa na korzyść wartości potencjalnych wyników. Jest oczywiste, że na funkcję filtru kłębuszkowego ma jednoczasowy wpływ wiele czynników, których zachowanie jest możliwe tylko przy wykorzystaniu, jako modelu doświadczalnego, całego organizmu.

Ograniczenie: Liczba zwierząt, przyjęta jako wnioskowana do przeprowadzenia doświadczeń, została ograniczona do niezbędnego minimum, umożliwiającego wykazanie statystycznych różnic pomiędzy badanymi układami doświadczalnymi.

Doskonalenie: Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach dobranych wg standardów przyjętych dla pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi oraz wg najnowszych zaleceń. Procedury oraz metody badawcze dobrano tak, aby maksymalnie ograniczyć cierpienie oraz dystres zwierząt. Zwierzęta będą poddawane procedurom w osobnych pomieszczeniach w stosunku to reszty zwierząt. Po zakończeniu zaplanowanych doświadczeń i humanitarnemu uśmierceniu zwierząt, nadmiar pobranych tkanek (krew) i narządów (nerki) oraz zebrany przy dobowej zbiórce mocz, zostaną należycie zabezpieczone (np. mrożenie w  $-80^{\circ}\text{C}$ ), aby mogły posłużyć w przyszłości do rozszerzenia panelu badań, unikając konieczności wykorzystania następnych zwierząt. W razie pojawienia się nowych wytycznych zostaną one uwzględnione w postępowaniu ze zwierzętami.

Przygotowując projekt korzystano z baz danych PubMed oraz Scopus korzystając z haseł: oxidized low density lipoprotein, glomerulus, filtration barrier, hypercholesterolemia.

Wyniki proponowanych badań stanowić będą potencjalne podłoże dla rozważań na temat nowych punktów uchwytu dla farmakologicznej interwencji u chorych z albuminurią, co w przyszłości może przyczynić się do modyfikacji obecnie stosowanych protokołów terapeutycznych. Postępowanie takie może w istotny sposób wpłynąć na zwolnienie dynamiki procesów patologicznych zachodzących w obrębie struktur kłębuszka nerkowego, a w dalszej perspektywie może spowolnić dynamikę rozwoju niewydolności nerek.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.