

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Endowaskularny model udaru mózgu u świni domowej jako platforma dla opracowywania terapii immunomodulacyjnych”

2. Czas trwania projektu : 1 lipiec 2019 – 20 stycznia 2022

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) : udar niedokrwienny, MCAO, świnia domowa, tromboliza, reperfuzja

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

Cel badań - Badania translacyjne lub stosowane. Rodzaj badań – Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne u człowieka.

Modelowanie udaru u małych zwierząt, a szczególnie okluzja tętnicy środkowej mózgu (MCAO) u gryzoni, stanowi złoty standard badań związanych z udarem. Zidentyfikowano wiele substancji wykazujących dobre efekty terapeutyczne, jednak wszystkie leki okazały się zawodne w próbach klinicznych. W odpowiedzi, organy doradcze, takie jak komitety STAIR i STEPS zebrały się i wydały wytyczne, które zawierały potrzebę wyszukiwania nowych terapii udaru mózgu z wykorzystaniem

badan na dużych modelach zwierzęcych. Dotychczas jako modele udaru na dużych zwierzętach były wykorzystywane tylko drogie i etycznie kontrowersyjne małpy i psy, jak również wysoce inwazyjna metoda (kraniotomia) u świń. Wytworzenie modelu udaru we wniosku opiera się na infuzji roztworu indukującego skrzep pod kontrolą rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym. Proponujemy wykorzystanie tego modelu w odniesieniu do MCAO u szczura, aby scharakteryzować kilka kwestii, mających ogromne znaczenie dla dziedziny.

W przedstawionych doświadczeniach zamierzamy:

1. Określić krótko- i długotrwałe konsekwencje reperfuzji zainicjowanej 6 oraz 10 godzin od indukcji udaru(procedura 1 i 2).
2. Określić dynamikę stanu zapalnego po udarze niedokrwinnym(procedura 3 i 4).
3. Ocenić skuteczność terapeutyczną blokowania kluczowych efektorów immunologicznych IL-17 i MMP9 jako strategię zmniejszania zmian udarowych(procedura 5 i 6).

Wszystkie badania zostaną przeprowadzone w porównaniu ze szczurzym modelem okluzji tętnicy środkowej mózgu, aby dokładnie zidentyfikować podobieństwa i różnice między małymi i dużymi modelami zwierzęcymi. Ta strategia ma kluczowe znaczenie, ponieważ pozwoli ustalić, jakie aspekty udaru można badać z wykorzystaniem modelu gryzoni, a które wymagają badań na dużych zwierzętach.

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

Świnia domowa (*Sus scrofa domestica*) (n= 90) oraz *Rattus Norvegicus* stado niekrewniacze – Wistar (Cmdb:WI (n=203)

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzałam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: PubMed, Google Scholar, Web of Science (JCR).

---

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

Wykorzystałam słowa kluczowe: ischemia, ischemic stroke, immunomodulation, reperfusion, MCAo, large animal model of stroke.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że zidentyfikowano wiele substancji wykazujących dobre efekty terapeutyczne, jednak wszystkie leki okazały się zawodne w próbach klinicznych. W odpowiedzi, organy doradcze, takie jak komitety STAIR i STEPS zebrały się i wydały wytyczne, które zawierały potrzebę wyszukiwania nowych terapii udaru mózgu z wykorzystaniem badań na dużych modelach zwierzęcych. Do tej pory jako modele udaru na dużych zwierzętach były wykorzystywane tylko drogie i etycznie kontrowersyjne małpy i psy. Indukcja udaru u świń do tej pory odbywała się poprzez kraniotomie będącą wysoce inwazyjną metodą prowadzącą do dużej śmiertelności zwierząt. Wytworzenie modelu udaru opisane w poniższym wniosku opiera się na infuzji roztworu indukującego wytworzenie skrzepu pod kontrolą rezonansu magnetycznego w czasie rzeczywistym w modelu świni domowej. Proponujemy wykorzystanie tego modelu świni w odniesieniu do MCAO u szczura, aby scharakteryzować kilka podstawowych kwestii, które mają ogromne znaczenie dla dziedziny niedokrwiennego udaru mózgu.

Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: możliwa jest indukcja udaru u świni domowej mało inwazyjną metodą endowaskularną. Ponadto stwierdzono, że szeroko wykorzystywany jest model okluzji tętnicy środkowej mózgu u gryzoni w badaniach udaru niedokrwiennego. Brak jest natomiast danych dotyczących reperfuzji wykonanej 6 lub 10 h po indukcji udaru z pełną charakterystyką procesów zapalnych zachodzących lokalnie w miejscu niedokrwienia. Ponadto brakuje bezpośredniego porównania modelu udaru u małych zwierząt – gryzoni z modelem udaru na dużych zwierzętach.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli:

- Określić krótko- i długotrwałe konsekwencje reperfuzji zainicjowanej 6 oraz 10 godzin od indukcji udaru.
- Określić dynamikę stanu zapalnego po udarze niedokrwiennym.
- Ocenić skuteczność terapeutyczną blokowania kluczowych efektorów immunologicznych IL-17 i MMP9 jako strategię zmniejszania zmian udarowych

Na podstawie literatury oraz posiadanej wiedzy stwierdzam, że aktualnie nie ma możliwości zastąpienia

modelu zwierzęcego na potrzeby naszych doświadczeń. Schemat doświadczenia obejmuje badanie procesów fizjologicznych, których nie jesteśmy w stanie modelować w inny sposób. Procesy degeneracyjne zachodzące po udarze niedokrwiennym w obrębie mózgowia to procesy wysoce złożone, wymagające badań na żywym zwierzęciu. Ponadto, o ile dane literaturowe oparte o modele małych zwierząt pozwalają na przewidywanie procesów naprawczych oraz skuteczność terapii we wskazanych schorzeniach, model małych zwierząt jest według nas niewystarczający i nie oddaje złożoności ludzkiego organizmu. Wszystkie badania zostaną przeprowadzone bezpośrednio w porównaniu ze szczurzym modelem okluzji tętnicy środkowej mózgu, aby dokładnie zidentyfikować podobieństwa i różnice między małymi i dużymi modelami zwierzęcymi.

Zastosowanie zarówno szczurów jak i świń w procedurach daje możliwość przewidzenia, że zastosowana terapia przyniesie pozytywne skutki u ludzi. Mimo to, liczebność grup badawczych została ograniczona do najmniejszej, umożliwiającej wnioskowanie oparte o szeroko rozpowszechnione metody statystyczne. W procedurze nr 6 wykorzystany zostanie tylko taki schemat terapii, który odniósł najlepszy skutek w procedurze nr 5.

Jest to kolejna seria eksperymentów, którą prowadzimy z wykorzystaniem świni domowej. W związku z tym, posiadamy wiedzę o tym, jak ograniczyć do minimum śmiertelność zwierząt doświadczalnych. Dotyczy to samych operacji, jak również opieki okołoperacyjnej oraz tzw. handlingu. Poza tym, określona jest dawka trombiny co zmniejsza liczbę zmiennych w doświadczeniu.

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.