

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Inhibitory deacetylaz histonów jako potencjalne czynniki modulujące reakcję zapalną indukowaną w mózgu po neonatalnej asfiksji u szczurów

2. Czas trwania projektu: 15.07.2018-15.07.2022

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) okołoporodowe niedotlenienie/niedokrwienie mózgu, stan zapalny, inhibitory deacetylaz histonów, opracowanie nowych terapii leczniczych

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.

Okołoporodowe stany niedotlenieniowo-niedokrwienne (HI), zwane potocznie asfiksją okołoporodową, jeśli nie prowadzą do zgonu noworodka, są przyczyną uszkodzeń mózgu objawiających się przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak mózgowe porażenie dziecięce, padaczka, niedowłady kurczowe. Pomimo znaczącego postępu wiedzy o mechanizmach patologicznych prowadzących do rozwoju uszkodzenia, dotychczas nie opracowano skutecznej strategii postępowania zmierzającego do zapobiegania lub ograniczenia konsekwencji niedotlenienia. Wyniki badań ostatnich kilku lat wskazują na neuroprotektoryjny efekt inhibitorów deacetylaz histonów (HDACi) podanych po indukcji ischemii u zwierząt dorosłych. Notowano zmniejszenie obszaru uszkodzenia, osłabienie zaburzeń psychomotorycznych oraz znaczące obniżenie ekspresji czynników prozapalnych. W oparciu o

te dane wysunęliśmy hipotezę, że obserwowany w naszych wcześniejszych badaniach neuroprotektoryjny/neurogeny jednego z inhibitorów HDAC po neonatalnej hipoksji-ischemii może być związany, podobnie jak u zwierząt dorosłych, z działaniem przeciwzapalnym. Istnieje pełna zgodność, że jednym z ważniejszych czynników odpowiadającym za śmierć komórek nerwowych jest reakcja zapalna. Za indukcję odpowiedzi zapalnej odpowiadają aktywowane komórki mikrogleju i makrofagi oraz uwalniane przez oba typy komórek prozapalne mediatory (cytokiny, chemokiny, NO, wolne rodniki). Aktywowany mikroglej pełni jednocześnie ważną funkcję uczestnicząc w procesach naprawczych. Podwójna rola komórek mikrogleju związana jest ze zmianą fenotypów pełniących różne funkcje. Podczas gdy fenotyp M1 zaangażowany jest w produkcję i uwalnianie mediatorów prozapalnych, fenotyp M2 uczestniczy w procesach naprawczych wynikających z uwolnienia czynników neurotroficznych i przeciwzapalnych. Powyższe dane sugerują, że podejmowana w przyszłości strategia neuroprotektoryjna powinna być ukierunkowana na zachowanie równowagi między mechanizmami prowadzącymi do nasilenia odpowiedzi zapalnej i mechanizmami naprawczymi.

Badania zaplanowane do wykonania, będą przeprowadzone z wykorzystaniem zwierzęcego modelu asfiksji okołoporodowej (hipoksji-ischemii, HI) u siedmiodniowych szczurów. Model ten jest szeroko stosowany na świecie, w badaniach niedokrwienia/niedotlenienia mózgu noworodków. Wyniki systemowych badań morfologicznych wykazały, że w siódmym dniu życia mózg szczura odpowiada rozwojowi mózgu dziecka będącego na etapie 32-36 tygodnia ciąży, a więc w czasie, kiedy istnieje największe zagrożenie niedotlenieniowo-niedokrwinnym uszkodzeniem mózgu, w przypadku przedwczesnego porodu. Zabieg operacyjny, w którym indukowane jest niedokrwienie/niedotlenienie mózgu jest prosty, krótkotrwały (średni czas wykonania po znieczuleniu zwierzęcia wynosi ok 5 minut) i stosunkowo mało inwazyjny. Dodatkowo, procedura łączy się z bardzo niską śmiertelnością pooperacyjną, zwierzęta po kilku minutach wybudzają się z narkozy a pooperacyjne rany goją się szybko i bez powikłań.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur stado Wistar, 462 oseski

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada zastąpienia

Przeszukanie baz danych pod kątem możliwości zastosowania metod alternatywnych ograniczających liczbę zwierząt bądź też całkowicie je wykluczających nie wykazało możliwości wykorzystania organizmów prostszych ani ograniczenia się wyłącznie do hodowli komórkowych. Badania dotyczące poznania procesów indukowanych po niedokrwieniu i niedotlenieniu mózgu można przeprowadzać wyłącznie w oparciu o modele zwierzęce. Wynika to ze złożoności patomechanizmów uruchamianych w niedokrwieniu mózgu, obejmujących nie tylko neurony, ale i komórki glejowe oraz naczynia. Badania na hodowlach komórkowych są pomocne przy weryfikacji fragmentów hipotez, natomiast nie można przenieść wyników tych badań bezpośrednio do bardziej skomplikowanego układu powiązań w tkankach.

Zasada ograniczenia

Zaplanowana w doświadczeniu liczba zwierząt jest najmniejszą z możliwych do otrzymania wiarygodnych danych statystycznych. Minimalna liczba zwierząt, która jest niezbędna do prawidłowego wykonania doświadczenia została określona w oparciu o metody i wzory statystyczne (opisanych szczegółowo w projekcie).

Zasada udoskonalenia

Badania z wykorzystaniem zwierząt będą przeprowadzone w odpowiednio do tego przygotowanych salach zabiegowych przez personel, który ma wieloletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego rodzaju eksperymentów. Testowane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla gatunku, a zastosowane metody badawcze zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum ból, cierpienie oraz stres tych zwierząt.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE