

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu „Przeprowadzenie badania *in vivo* miażdżycy na myszach domowych genetycznie zmodyfikowanych szczepu Low-Density Lipoprotein Knockout Mice (LDLR^{-/-}) z doustnym dawkowaniem badanych związków”.

1.Czas trwania projektu 21.12.2017r.-31.12.2018r.

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) miażdżyca, myszy domowe LDLR^{-/-}.

3.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 naukowym projektu jest: sprawdzenie wpływu badanego związku na poziom miażdżycy na mysim modelu miażdżycy w poszukiwaniu skutecznej terapii przeciwzapalnej.

W ostatnich latach wykazano, że różne leki mają ogromny potencjał w leczeniu chorób o podłożu zapalnym. Miażdżyca tętnic jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach rozwiniętych. To przewlekła choroba tętnic, cechująca się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczynia, z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Aktualna wiedza o rozwoju miażdżycy pochodzi z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, zwłaszcza na myszach domowych wrażliwych na rozwój choroby, wskutek pozbawienia ich genów dla receptora LDL. Chcemy zbadać jaki wpływ będzie miało podanie badanego związku na procesy zapalne przebiegające w blaszce

miażdżycowej oraz potencjał badanego związku jako środka leczniczego.

Myszy domowe będą karmione dietą wysokotłuszczową (45% kaloryczności, *ad libitum*) przez 6 tygodni w celu wywołania zmian miażdżycowych w dużych naczyniach takich jak aorta. Jednocześnie dożołądkowo będzie podawany specyficzny związek (grupa badana) lub nośnik tego związku (kontrola pozytywna). Jako kontrola negatywna będzie grupa zwierząt z normalną dietą bez podawania żadnych związków. Taki sposób przeprowadzenia doświadczenia jest powszechnie uznany i nie wywołuje dyskomfortu u zwierząt użytych w badaniu. Po upływie 6 tygodni zwierzęta zostaną uśmiercone i pobrane będą próbki, które posłużą do dalszej oceny skuteczności badanego związku na hamowanie rozwój miażdżycy w porównaniu do kontroli.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu planuję się użyć 25 samic myszy domowych LDLR^{-/-}.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

ZASTĄPIENIE

Miażdżyca jest złożoną, ogólnoustrojową chorobą, w rozwoju której uczestniczy wiele typów komórek zarówno naczyń krwionośnych jak i komórek układu odpornościowego. W proponowanym badaniu wykorzystanie zwierząt tj. myszy domowych jest konieczne w celu zachowania naturalnych oddziaływań pomiędzy komórkami układu immunologicznego oraz ze względu na brak innych modeli miażdżycy, przewidujących wykorzystanie zwierząt o niższym poziomie rozwoju. Co więcej, pełny obraz rozwoju choroby, uwzględniającej wszelkie możliwe interakcje biochemiczne nie może być osiągnięty za pośrednictwem badań *in vitro*.

Do tej pory, tam gdzie było to możliwe, proponowane badania z udziałem zwierząt zostały poprzedzone badaniami *in vitro* na liniach komórkowych (HUVEC, TF-1).

OGRANICZENIE

Wykorzystany model miażdżycy został już opracowany i szeroko opisany w literaturze, co ogranicza zużycie zwierząt na ustalenie metody. Czynności wykonywane w tym modelu są łatwe do przeprowadzenia, co dodatkowo zwiększa wydajność i powtarzalność wyników, zmniejszając tym samym niezbędną ilość zwierząt. W celu zapewnienia jednorodności próby oraz jej minimalizacji do doświadczenia dobrane zostaną zwierzęta w podobnym wieku, tej samej płci i o zbliżonej masie ciała.

W metodach doświadczalnych zostaną wykorzystane grupy zwierząt o odpowiedniej liczebności wymaganej do analizy za pomocą testów statystycznych, która została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia wyników statystycznie istotnych.

UDOSKONALENIE

Zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, z nieograniczonym dostępem do wody i pożywienia, niezmiennym cyklem dostępności światła (12h/12h) oraz w stałej temperaturze. Klatki, poza ściółką, zawierać będą wzbogacenia w postaci drewnianych gryzaków.

Eksperymentatorzy posiadają już niezbędne doświadczenie w pracy na mysim modelu miażdżycy, co pozwoli na szybkie i sprawne przeprowadzanie procedur. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały dobrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, dystres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu zwierząt.

Po zakończeniu doświadczenia myszy domowe zostaną uśmiercone zgodnie z opisanymi wytycznymi, w celu pobrania wybranych narządów i tkanek do dalszej analizy.

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