

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena wpływu inhibitora kaspaz na skuteczność bupropionu w modelu eksperymentalnej sepsy u myszy

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): sepsa, apoptoza, zapalenie, myszy, cytokiny

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.

Sepsa i jej powikłania zaliczane są do najczęstszych przyczyn zgonów wśród pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii. Wciąż poszukiwane są nowe strategie terapeutyczne, które pozwoliłyby ograniczyć wysoką śmiertelność w tej populacji chorych. Jak wykazują wyniki badań, znany lek przeciwdepresyjny bupropion wykazuje działanie przeciwzapalne w modelu endotoksemii u zwierząt. Rezultaty badań własnych wskazują również na działanie przeciwapoptotyczne tego leku. W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na rolę apoptozy w przebiegu sepsy. Zwiększoną apoptozę w wielu tkankach zaobserwowano zarówno w modelach zwierzęcych sepsy, jak i u chorych, którzy zmarli z powodu tej choroby. Celem planowanych badań jest ocena działania przeciwzapalnego i przeciwapoptotycznego bupropionu bez i w obecności inhibitora kaspaz w eksperymentalnym modelu sepsy wywołanej podwiązaniem i przekłuciem kątnicy u myszy. Ponadto oceniony zostanie wpływ inhibitora kaspaz na dystrybucję bupropionu do tkanek. Realizacja projektu dostarczy danych na temat skuteczności bupropionu i jego podania w kombinacji z nioselektywnym inhibitorem kaspaz w eksperymentalnym modelu sepsy. Efekt farmakologiczny będzie oceniany na podstawie pomiaru stężeń wybranych markerów apoptozy,

zapalenia i stresu oksydacyjnego oraz w badaniach przeżycia. Po raz pierwszy zostanie zbadany wpływ Z-VAD-FMK na stężenia bupropionu w surowicy krwi myszy. Istnieje szansa, że wyniki przeprowadzonych badań wskażą nowe trendy w leczeniu sepsy i pozwolą określić wpływ momentu rozpoczęcia terapii przeciwapoptotycznej i/lub przeciwzapalnej na poprawę stanu klinicznego i zmniejszenie śmiertelności w tej chorobie.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 195 samców myszy CD-1.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: EBSCO; PUBMED; ScienceDirect; Web of Science. Wykorzystałem następujące słowa kluczowe: sepsis, apoptosis, endotoxic shock, caspase inhibitor, bupropion, survival test oraz inflammation. W literaturze brak jest informacji na temat oceny skuteczności działania bupropionu w modelu podwiązania i nakłucia kątnicy (CLP) u myszy. Pomimo tego, że procedura sepsy wywołanej tą metodą zaliczana jest do kategorii dotkliwej, stanowi ona złoty standard w badaniach eksperymentalnych nad sepsą i jest szeroko stosowany przez liczne zespoły badawcze na całym świecie. Myszy to zwierzęta o najniższym możliwym poziomie rozwoju, dla których można przeprowadzać wiarygodne badania nad sepsą i zapaleniem. Badane parametry zapalenia i apoptozy charakteryzują się wysokim współczynnikiem zmienności międzyosobniczej, co ustalono na podstawie wyników badań prowadzonych w ramach wcześniejszych projektów oraz danych literaturowych, w związku z czym grupy zwierząt muszą być stosunkowo liczne. Proponowana liczebność zwierząt w grupie jest najniższą z możliwych, by uzyskać wiarygodne rezultaty. Zwierzęta będą poddane wnikliwej obserwacji, a niezdolność do pobierania wody i pokarmu oraz znacznie ograniczona ruchomość będą podstawą do humanitarnego uśmiercenia zwierzęcia po znieczuleniu ketaminą i ksylazyną.

Procedury związane z wywołaniem w/w choroby cechuje wysoka kategoria dotkliwości. Jednak rozwijający się w wyniku tych procedur stan chorobowy nie wiąże się z silnym bólem czy stresem, a jedynie z poczuciem dyskomfortu. Brak jest danych dotyczących alternatywnych metod badawczych w zakresie opracowania nowych terapii sepsy. Planowany eksperyment dostarczy wartościowych informacji na temat poziomu wielu markerów zapalenia, apoptozy i stresu oksydacyjnego u myszy z sepsą po podaniu bupropionu osobno oraz równocześnie z inhibitorem kaspaz, a także wpływu badanych związków na przeżycie w tym modelu. Bupropion jest bezpiecznym i zarejestrowanym lekiem przeciwdepresyjnym, ponadto wykazano jego silne działanie przeciwzapalne w modelu podania LPS bakteryjnego myszom. Z kolei inhibitor kaspaz był już stosowany in vivo, a jego podanie nie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych.

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