

REZUMATUL NONTEHNIC AL PROIECTULUI „ Corelarea modificărilor cardio-vasculare cu parametrii biologici și de stres oxidativ în hipoxie și patologii asociate”

| | | | |
|--|--|----|----|
| Titlul proiectului | Corelarea modificărilor cardio-vasculare cu parametrii biologici și de stres oxidativ în hipoxie și patologii asociate” | | |
| Durata proiectului | 12 luni | | |
| Cuvinte cheie (max. 5) | hipoxie, stres oxidativ, hipertensiune arteriala pulmonara, Rosuvastatina, Sildenafil | | |
| Scopul proiectului | Cercetare de bază | Da | |
| | Bioechivalență, cercetare translațională și cercetare aplicată | | Nu |
| | Utilizare regulată și producții de rutină | | Nu |
| | Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor și animalelor | | Nu |
| | Conservarea speciilor | | Nu |
| | Învățământ superior și instruire | | Nu |
| | Anchete medico-legale | | Nu |
| | Menținerea coloniilor de animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri | | Nu |
| Descrierea obiectivelor proiectului | Crearea a 2 modele experimentale: primul consta in inducția HTAP (hipertensiune arteriala pulmonara) prin administrare de Monocrotalina si cel de al doilea prin plasarea sobolanilor in camera hipoxica (10%O2) in vederea inducției HTAP hipoxice. Ulterior, celor doua modele experimentale li se va administra medicatie cu Rosuvastatina si/sau Sildenafil si se vor urmari parametrii de stres oxidativ si markeri de disfunctie endoteliala in Baita de organ cu Magneziu. Acest studiu are scopul de a examina efectele Mg, <i>pe model experimental</i> , asupra vasoconstricției indusă de endotelină (ET-1), vasodilatației indusă de acetilcolină (Ach) și generării de oxid nitric NO) în arterele pulmonare în condiții de hipoxie cronică și în condiții de HTAP indusă de Monocrotalină (MCT). Și de a mai evalua comparativ, markerii de prognostic ai stresului parietal (NT-proBNP), cât și gradul de implicare al ROS, prin intermediul ET-1. | | |

| | |
|---|--|
| <p>Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect (cum ar putea avansa informațiile științifice sau oamenii ori cum ar putea animalele beneficia de rezultatele acestuia)?</p> | <p>Fiind o boală rară, HTAP este o provocare terapeutică. Există un interes considerabil pentru efectele pleiotropice ale statinelor și rolul lor potențial în tratamentul hipertensiunii pulmonare. Principalele mecanisme care stau la baza efectelor statinelor sunt restabilirea funcției endoteliale, atenuarea remodelării vasculare pulmonare, reglarea exprimării genelor, reglarea proceselor de semnalizare intracelulare implicate în HTAP, răspunsurile antiinflamatorii și sinergia cu alte medicamente vizate. Constatările experimentale anterioare indică faptul că o combinație de statine hidrofile cu inhibitor de fosfodiesterază de tip 5, sildenafilil, poate conduce la reducerea remodelării vasculare pulmonare și a presiunii ventriculare drepte. Un alt obiectiv al acestui studiu este de a arăta pe modele experimentale și ulterior și în rândul pacienților, efectele statinelor și magneziului, asociat terapiei medicamentoase specifice (cu Sildenafilil), asupra remodelării vasculare pulmonare.</p> |
| <p>Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat?</p> | <p>Specia utilizată este Wistar albino, iar număr de animale va fi de 75 de șobolani masculi în greutate de 200-250g .</p> |
| <p>În contextul aspectelor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradul de severitate așteptat/probabil și care va fi finalul animalelor;</p> | <p>Efecte adverse (de diferite grade) așteptate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deces, prin inducerea unei HTAP severe, ce ar provoca deces prematur (înainte de cele 21 de zile de terapie) • Tulburări gastrointestinale în urma administrării terapiei cu Rosuvastatina și Sildenafilil, pentru afectarea florei microbiene endogene • Fenomene de insuficiență cardiacă în urma inducerii fibrilației atriale sau a altor aritmii sustinute. <p>Categoria de severitate a procedurilor este moderată, deoarece inducerea HTAP, administrarea de Sildenafilil și Rosuvastatina sau a amplasarea lor în camera hipobară nu ar trebui să aibă impact vital asupra animalelor. La finalul studiului toate animalele vor fi eutanasiate în condiții de analgo-sedare.</p> |
| <p>Aplicarea conceptului celor 3R</p> | |
| <p>Înlocuire Precizați de ce trebuie utilizate animale, și nu alte metode alternative.</p> | <p>Pentru determinarea efectelor terapeutice ale Rosuvastatinei, Magneziului și Sildenafililului asupra disfuncțiilor endoteliale în HTAP este util crearea unor modele experimentale, comparabile cu subiecții umani, astfel încât alternative precum țesuturi sau sisteme celulare nu se pot folosi în acest studiu.</p> |
| <p>Reducere Cum vă asigurați că numărul de animale utilizat este minim?</p> | <p>Pentru primul studiu se vor utiliza 5 loturi a câte 8 șobolani rasa Wistar (suficienți pentru analiză statistică robustă) și 5 pentru grupul control (37 pentru primul model experimental de HTAP indus de MCT). Pentru al doilea studiu se vor utiliza tot 8 șobolani rasa Wistar (suficienți pentru analiză statistică robustă) și 5 pentru grupul control (37 pentru modelul experimental de</p> |

| | |
|---|---|
| | HTAP hipoxica). Lotul martor va fi acelasi cu cel de la studiu precedent. Un numar mai mic de animale nu va fi suficient pentru o analiza statistica satisfacatoare. |
| <p>Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri</p> <p>Explicați alegerea speciilor și de ce modelul de animale utilizate este cel mai potrivit ales, având în vedere obiectivele științifice.</p> <p>Explicați măsurile generale care trebuie luate pentru a minimiza răul produs animalelor.</p> | <p>Studiul pe model animal, respectiv pe șobolanul Wistar albino, este opțiunea optimă din punct de vedere al cost-eficienței.</p> <p>Accesibilitatea, corespondența morfologică și patologică permite posibilitatea de a obține date relevante într-un timp scurt, pe un număr redus de animale de experiență și cu efecte adverse minime. Toate procedurile se vor efectua sub analgezie cu Barbiturice și Lidocaina.</p> |