

REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

Titlul proiectului	Mecanisme moleculare ale rezistenței la insulină induse de hiperlipidemie; conexiuni metabolice între intestin, steatoza hepatică și ateroscleroză - identificarea de noi ținte terapeutice
Durata proiectului	20 de luni
Cuvinte-cheie (maximum 5)	Hiperlipidemie, rezistență la insulină, ateroscleroză, intestin, ficat
Scopul proiectului	<input checked="" type="checkbox"/> Cercetare de bază <input type="checkbox"/> Bioechivalență cercetare translațională și cercetare aplicată <input type="checkbox"/> Utilizare regulată și producții de rutină <input type="checkbox"/> Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor sau animalelor <input type="checkbox"/> Conservarea speciilor <input type="checkbox"/> Învățământ superior și instruire <input type="checkbox"/> Anchete medico-legale <input type="checkbox"/> Menținerea coloniilor cu animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri
Descrierea obiectivelor proiectului	Hiperlipidemia are un rol critic în apariția bolilor metabolismului lipidic, precum boala ficatului gras non-alcoolic, rezistența la insulină (RI), diabetul și ateroscleroza, însă mecanismele implicate nu sunt elucidate. Scopul prezentului proiect este de a investiga mecanismele moleculare care leagă acumularea de lipide, stresul oxidativ și stresul reticolului endoplasmic cu RI în intestinul și ficatul hamsterilor hiperlipidemici. Studiul presupune administrarea unei diete hiperlipidemice animalelor de experiment, urmată de administrarea unor tratamente specifice.
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)?	Obiectivele proiectului urmăresc evidențierea de noi mecanisme responsabile pentru apariția RI indusă de hiperlipidemie și identificarea unor căi care să fie activate în intestin și ficat de nutrienți specifici pentru a stimula producerea de molecule anti-inflamatorii, antioxidante și hipolipemice cu proprietăți anti-aterogene și anti-diabetice. Prin evidențierea de noi ținte moleculare care să fie stimulate de alimente naturale și accesibile financiar în diferite segmente ale tubului digestiv pentru a putea preveni sau trata dislipidemia, RI și complicațiile lor metabolice, acest proiect poate oferi deschiderea pentru îmbunătățirea calității vieții economice și sociale și a prelungirea vieții active a persoanelor care suferă de dislipidemie și RI/diabet.
Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat?	Specia utilizată este Hamsterul Sirian Auriu (<i>Mesocricetus auratus</i>), masculi. Numărul total de animale este 56 de hamsteri masculi, împărțiți în șase sub-grupe de studiu: control, hiperlipidemic și hiperlipidemic cu patru tipuri diferite de tratamente. În paralel vom administra hrana aterogenă standardizată la un sub-grup de 12 animale (plus 8 hamsteri pentru dieta control).
În contextul aspectelor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradul de severitate așteptat/probabil și care va fi finalul animalelor?	Administrarea dietei grase duce la hiperlipidemie și formarea de leziuni aterosclerotice pe artere, care însă nu pun în pericol viața animalelor. Gradul de severitate al procedurilor va fi „superficială” (administrarea dietei grase și a tratamentelor prin gavaj), „moderată” (marcarea, recoltările de sânge în volum minim cu anestezie prealabilă), iar la finalul proiectului „fără recuperare” (sacrificarea animalelor pentru recoltare de probe de țesut). Dacă vor fi observate efecte adverse neprevăzute, animalele vor fi sacrificate conform reglementarilor în vigoare.

Aplicarea conceptului 3R	
Înlocuire Precizați de ce trebuie utilizate animale, și nu alte metode alternative.	Prezentul proiect își propune să investigheze căile metabolice care conectează intestinul subțire, ficatul și miocard în condiții de hiperlipidemie, în prezența sau absența unui anumit tratament. Acest studiu se poate realiza numai pe organisme vii supuse unei diete grase și unor tratamente specifice, pentru anumite intervale de timp care nu pot fi realizate pe culturi de celule in vitro.
Reducere Cum vă asigurați că numărul de animale utilizat este minim?	Condițiile de creștere standardizate (condiții de cazare, microclimat, hrană standardizată, lumină) și utilizarea de protocoale și proceduri experimentale standardizate asigură reducerea variabilității de răspuns a animalelor și implicit numărul de animale necesar. Din experiența anterioară cu acest model experimental, numărul de 6 animale per sub-group de studiu asigură o semnificație statistică valabilă, necesară publicării rezultatelor preconizate a se obține în reviste de specialitate indexate în baze de date ISI.
Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în procedură	Animalele utilizate vor fi crescute, adăpostite și îngrijite în condiții de control microbiologic moderat, în cuști ventilate individual, asigurând constante temperatura și umiditatea în micromediu, iar schimbările de așternut se fac astfel încât acesta să fie uscat și să se păstreze concentrații foarte scăzute de amoniac la nivelul micromediului. Fiind animale sociale, hamsterii masculi vor fi grupați câte 3-5 per cușcă după înțărare, asigurându-se însă și suprafața necesară per hamster în funcție de categoria de greutate a acestora. Animalele vor avea acces ad libitum la hrană și apă. Cazarea în condiții de control microbiologic moderat al animalelor, la standardele recomandate, permite o refacere rapidă după procedurile de experimentare. Pentru a reduce la un minim posibil durata și intensitatea suferinței animalelor vom administra tratamentele prin gavaj, utilizând un volum de soluție apoasă adaptat la volumul stomacului de hamster, vom folosi formule de anestezie mixtă (anestezic și analgezic) pentru procedurile cu grad de severitate moderat, vom utiliza salteaua cu încălzire pentru compensarea hipotermiei indusă de anestezie, vom realiza determinări microcantitative care vor presupune recoltarea unui volum minim de sânge, vom apela la respirație artificială și rehidratare (după caz).
Explicați alegerea speciilor și de ce modelul de animale utilizate este cel mai potrivit ales, având în vedere obiectivele științifice.	Hamsterul Sirian auriu prezintă un metabolism lipidic mult mai apropiat de cel uman, comparativ cu alte rozătoare (prezintă lipoproteine de joasă densitate – LDL - ca transportori de colesterol în circulație, sintetizează enzima de transfer a esterilor de colesterol și alte enzime implicate în metabolismul biliar, similar cu omul). Hamsterul dezvoltă plăci aterosclerotice ca răspuns la dieta hiperlipidemică, cu localizare în zonele pro-aterogene similare speciei umane, acestea urmând a fi investigate (localizare, dimensiune, compoziție) în prezentul proiect.
Explicați măsurile generale care trebuie luate pentru a minimiza răul produs animalelor.	Protocolul de lucru este conceput astfel încât să ducă la moartea unui număr cât mai mic de animale și să se reducă la minim posibil durata și intensitatea suferinței animalelor. Administrarea tratamentelor se va face prin gavaj, utilizând un volum de soluție apoasă adaptat la volumul stomacului de hamster. Prelevarea probelor de sânge se va face într-un volum minim pentru a nu afecta starea animalelor, acestea fiind în prealabil sedate (anestezic + analgezic). Pe durata anesteziei se va utiliza salteaua cu încălzire pentru compensarea hipotermiei. Pentru a minimiza răul produs animalelor, acestea vor beneficia de respirație artificială și rehidratarea (după caz).