

## REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

|  |  |    |    |
|--|--|----|----|
| Titlul proiectului   | Evaluarea aritmogenicității atriale spontane într-un model experimental de diabet zaharat la șobolan   |    |    |
| Durata proiectului   | 12 luni  |    |    |
| Cuvinte-cheie (maximum 5) <sup>1</sup>   | Diabet zaharat, fibrilație atrială   |    |    |
| Scopul proiectului   | Cercetare de bază <sup>2</sup>   | DA |    |
|  | Bioechivalență cercetare translațională și cercetare aplicată  |    | NU |
|  | Utilizare regulată și producții de rutină  |    | NU |
|  | Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor sau animalelor  |    | NU |
|  | Conservarea speciilor  |    | NU |
|  | Învățământ superior și instruire   |    | NU |
|  | Anchete medico-legale  |    | NU |
|  | Mentținerea coloniilor cu animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri   |    | NU |
| Descrierea obiectivelor proiectului  | Evaluarea aritmogenicității atriale spontane la șobolani cu diabet zaharat indus prin injectarea de streptozotocină  |    |    |
| 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)? | Deși diabetul zaharat (DZ) este considerat un factor de risc pentru apariția fibrilației atriale (FA), nu dispunem până în prezent de dovezi incontestabile în acest sens. Datele clinice provin din studii retrospective sau transversale, care au inclus populații extrem de heterogene, insuficient caracterizate. Deși aceste studii au adus informații importante legate de relația DZ-FA, ele nu pot susține cauzalitatea. Studiile experimentale, care aduc în general informații mecanistice mai fiabile, au demonstrat că animalele diabetice au o susceptibilitate mai mare de a face FA. Toate aceste studii au folosit însă doar markeri surogat pentru a evalua relația DZ-FA și nici unul dintre ele nu a reușit până în prezent să aducă dovada certă a faptului că DZ e capabil să asigure per se apariția FA. Acest studiu își propune să evalueze pentru prima dată dacă DZ este capabil să asigure el însuși apariția FA și să elucideze astfel rolul DZ în geneza FA. E de așteptat ca urmare ca acest proiect să aducă informații științifice importante legate de mecanismele implicate în geneza FA la pacienții diabetici. |    |    |
| Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat?   | Șobolani; 20   |    |    |

|  |   |
|--|---|
| <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>Procedurile experimentale presupun cântărire săptămânală, inducerea DZ prin injectare de streptozotocină i.p. și prelevarea de sânge în vederea confirmării statusului diabetic, implantarea dispozitivelor de radiotelemetrie ECG la șobolani anesteziati cu izofluran și stimulare electrică programată transesofagiană la șobolani anesteziati cu ketamină-medetomidină.</p> <p>Efectele adverse așteptate sunt cele legate de manifestările clinice tipice ale DZ (polidipsie, poliurie, polifagie, scădere ponderală) și pe termen lung de complicațiile cunoscute ale DZ (arteriopatie, retinopatie, nefropatie., etc.). Alte efecte adverse posibile sunt legate de stimularea electrică programată transesofagiană, care în context acut poate induce hipertonie vagală severă cu bradicardie și uneori asistolie (reversibile de cele mai multe ori prin administrare de atropină), iar pe termen lung poate conduce la apariția fibrozei esofagiene, dacă este aplicată foarte frecvent (complicație improbabilă în contextul protocolului propus, care presupune un episod de stimulare la 4 săptămâni).</p> <p>Gradul de severitate așteptat: (1) administrarea streptozotocinei i.p. – categoria de severitate moderat (afectează moderat confortul ori starea generală a animalelor, pe termen lung); (2) prelevarea de probe sanguine pentru confirmarea statusului diabetic – categoria de severitate superficial; (3) implantarea dispozitivelor de radiotelemetrie ECG la șobolani anesteziati cu izofluran – categoria de severitate moderat (animalele pot prezenta durere moderată pe termen scurt); (4) cântărire săptămânală – categoria de severitate superficial; (5) stimulare electrică programată transesofagiană la șobolani anesteziati cu ketamină/medetomidină – categoria de severitate superficial (nu afectează semnificativ confortul ori starea generală a animalelor); (6) eutanasierea animalelor și prelevarea de eșantioane de cord – fără recuperare.</p> <p>La sfârșitul studiului animalele vor fi eutanasiate prin injectarea intraperitoneală a unei supradoze de pentobarbital sodic (&gt;100 mg/kg); de la fiecare animal se vor preleva eșantioane de cord, care vor fi conservate pentru analize ulterioare.</p> |
| <p>Aplicarea conceptului 3R</p>  | <p>Atingerea obiectivelor proiectului impune realizarea unui studiu pe termen lung și utilizarea a două grupuri experimentale. Pe baza rezultatelor obținute în cadrul unor studii desfășurate anterior în cadrul laboratorului nostru utilizând același model experimental, este de așteptat ca mortalitatea înregistrată în cadrul proiectului să fie una redusă. Procedurile au fost alese de așa natură încât:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilizează un număr minim de animale – numărul de 8 animale pentru lotul Control și respectiv 12 animale pentru lotul cu Diabet zaharat sunt necesare în contextul în care este de așteptat să se înregistreze o variabilitate interindividuală importantă în ceea ce privește numărul de episoade aritmice spontane;</li> <li>- modelul experimental utilizat (model de DZ indus experimental la șobolan) a fost validat și utilizat în studii</li> </ul>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>anterioare în cadrul laboratorului nostru;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- implică realizarea unor proceduri chirurgicale sau medicale asociate cu un grad redus de durere (administrarea de streptozotocină i.p. în vederea inducerii DZ sub anestezie inhalatorie cu izofluran; prelevarea de probe sanguine pentru confirmarea statusului diabetic sub anestezie inhalatorie cu izofluran; implantarea de dispozitive de radiotelemetrie ECG, subcutanat, sub anestezie inhalatorie cu izofluran; evaluarea inductibilității FA prin stimulare electrică programată sub anestezie cu ketamină/medetomidină i.p.);</li> <li>- au cea mai mare probabilitate de a oferi rezultate adaptate obiectivelor studiului;</li> </ul> <p>Pe toată durata studiului animalele vor fi supravegheate și monitorizate zilnic în ceea ce privește aspectul general și capacitatea de autoîngrijire și vor fi cântărite săptămânal – în cazul unei scăderi ponderale semnificative sau a alterării semnificative a statusului biologic animalele vor fi eutanasiate prin injectarea intraperitoneală a unei supradoze de pentobarbital sodic (&gt;100 mg/kg).</p>   |
| <p>Înlocuire<br/>Precizați de ce trebuie utilizate animale, și nu alte metode alternative.</p>  | <p>Atingerea obiectivelor proiectului și posibilitatea extrapolării rezultatelor la specia umană impune documentarea potențialului efect proaritmnic al diabetului zaharat în cadrul unui studiu <i>in vivo</i>.</p>   |
| <p>Reducere<br/>Cum vă asigurați că numărul de animale utilizat este minim?</p>   | <p>Numărul de 20 de animale (12 animale în lotul de studiu și 8 animale în lotul control) este necesar pentru a asigura o analiză statistică corespunzătoare, luând în considerare variabilitatea interindividuală în ceea ce privește încărcătura aritmică atrială.</p>   |
| <p>Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri<br/>Explicați alegerea speciilor și de ce modelul de animale utilizate este cel mai potrivit ales, având în vedere obiectivele științifice.<br/>Explicați măsurile generale care trebuie luate pentru a minimiza răul produs animalelor.</p> | <p>Șobolanii sunt adaptați evaluării modificărilor sistemului cardiovascular în general și a aritmiilor cardiace în special, prin tehnici validate în numeroase studii anterioare.</p> <p>Măsurile luate pentru a minimiza răul produs animalelor – Animalele vor fi transferate de la Biobaza universității în Biobaza locală a Disciplinei de Fiziologie cu o săptămână anterior începerii protocoalelor experimentale în vederea aclimatizării. Toate animalele vor fi adăpostite într-o încăpere izolată fonic, care asigură temperatură și ventilație controlate, cu un ciclu somn-veghe de 12h (12 ore lumină, 12 ore întuneric). Animalele vor beneficia de hrană standard și apă <i>ad libitum</i>. Pe toată durata studiului, animalele vor fi supravegheate și monitorizate zilnic în ceea ce privește aspectul general și capacitatea de autoîngrijire și vor fi cântărite săptămânal. În cazul în care sunt prezente semne de suferință fizică se va administra ketoprofen (2 mg/kg, s.c.). În cazul unei scăderi ponderale semnificative sau a alterării semnificative a statusului biologic, animalele vor fi eutanasiate prin injectarea unei supradoze de pentobarbital sodic (&gt;100 mg/kg).</p> |