

**Powód i cel projektu:** Modele zwierzęce chorób układu krążenia pozwalają na ocenę wykonalności implantacji i bezpieczeństwa nowych technologii oraz terapii, aczkolwiek przewidzenie ich skuteczności jest bardzo ograniczone, co jest spowodowane brakiem choroby podstawowej jaką jest miażdżyca. Posiadanie takiego modelu, łatwo dostępnego, ze zmianami zwężającymi w podobnej lokalizacji jak u ludzi pozwoliłoby na badanie efektywności nowych terapii lekowych i technologii wewnątrznaczyniowych na wczesnym etapie, redukując ryzyko niepowodzenia na etapie badań klinicznych. Dostępne modele, opierające się na diecie wysokocholesterolowej lub modyfikacjach genetycznych wymagają długiego czasu hodowli, zwierzęta są zbyt duże, lokalizacja zmian nieprzewidywalna a cena zaporowa. W przeprowadzonym przez nasz zespół badaniu, poprzez lokalne podawanie cholesterolu LDL bezpośrednio do ściany naczynia zdrowej świni domowej technikami endowaskularnymi udowodniliśmy możliwość wzbudzenia pierwszych etapów tworzenia miażdżycy (patologiczne pogrubienie błony środkowej, nacieki lipidowe), aczkolwiek proces ten nie ulegał progresji z powodu braku retencji cholesterolu w ścianie naczynia. Stąd celem niniejszego projektu będzie otrzymanie powtarzalnego, dostępnego modelu aterosklerozy tworzącego zmiany zwężające w przewidywalnych miejscach na modelu zdrowej świni domowej poprzez podawanie cholesterolu w formie długo-uwalniającej.

**Opis badań.** Niniejszy cel zostanie osiągnięty w oparciu o lokalne dostarczenie cholesterolu w formie długo-uwalniającej, bezpośrednio do ściany tętnicy obwodowej i wieńcowej świni domowej. Roztwór długowalniającego cholesterolu zostanie uzyskany poprzez enkapsulacje w polimerowych mikrosferach cholesterolu LDL uzyskanego z aferezy osocza krwi chorych na hipercholesterolemię rodziną oraz cholesterolu syntetycznego. Badany roztwór zostanie następnie podany technikami endowaskularnymi bezpośrednio do ściany tętnic wieńcowych i obwodowych zdrowej świni domowej, przy użyciu cewników z wysuwalnymi mikroigłami. W pierwszej części eksperymentu zostanie oceniona możliwość transferu badanych mikrosfer z cholesterollem do ściany naczynia i możliwości długoterminowej retencji poprzez ocenę jego stężenia w tkance. Do badania oceny kinetyki retencji cholesterolu syntetycznego i LDL w ścianie zostaną wykorzystane 24 zwierzęta, połowa na ocenę stężenie w tętnicach wieńcowych, druga połowa w obwodowych, na okres do 180 dni. Po zapewnieniu długotrwałej retencji, kolejnym etapem będzie ocena efektów tkankowych po podaniu cholesterolu LDL i syntetycznego i zaawansowania powstałych zmian miażdżycowych w modelu uszkodzenia tętnic wieńcowych (15 zwierząt) i obwodowych (12 zwierząt), które zostaną poddane obserwacji 1,3,7,30, 90 i 180 dniowej, pod koniec której zostaną wykonane badania obrazowania wewnątrznaczyniowego (ultrasonografia wewnątrznaczyniowa oraz optyczna koherentna tomografia) a segmenty naczyniowe wypreparowane i poddanie ocenie histopatologicznej.

**Spodziewane efekty:** Na podstawie przeprowadzonych przez nas uprzednio badań po osiągnięciu długoterminowej retencji cholesterolu w ścianę naczynia, spodziewamy się progresji uprzednio otrzymanych patologicznych pogrubień neointymy do zmian złożony z lipidowo włóknistych kaszaków, czyli bardziej zaawansowanych zmian miażdżycowych