

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena potencjału terapeutycznego polielektrolitów blokowych u szczura jako nowego systemu regulacji krzepliwości krwi

2. Czas trwania projektu: 01.09.2018 r. – 30.11.2020 r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) krwawienie, heparyny, neutralizacja, polielektrolity blokowe

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)B.....

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.

Zaburzona krzepliwość krwi może być zarówno przyczyną jak i skutkiem wielu groźnych chorób. W celu zapobiegania groźnym dla życia chorobom, takim jak np. zator tętnicy płucnej, oraz ich leczenia powszechnie stosowane są antykoagulanty – leki zmniejszające krzepliwość krwi w przypadku, kiedy jest ona chorobowo zwiększona lub obniżające ją poniżej normy, gdy zachodzi taka potrzeba, np. podczas zabiegów kardiochirurgicznych. Antykoagulanty mogą być stosowane zarówno chronicznie, jak i interwencyjnie. Ich zastosowanie nieuchronnie wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia groźnego dla życia krwawienia, np. wskutek przedawkowania lub interakcji z innymi lekami. Pożądane jest więc, by każdy stosowany w praktyce klinicznej antykoagulant posiadał skuteczny i bezpieczny środek znoszący, jego działanie w sytuacjach nagłych. Stosowany od dawna siarczan protaminy, co prawda skutecznie neutralizuje działanie standardowej heparyny, lecz powoduje szereg poważnych skutków ubocznych, ze

śmiertelnymi wyłącznie. Jednocześnie jest on tylko częściowo skuteczny w przypadku stosowanych najczęściej heparyn drobnocząsteczkowych, takich jak np. Clexane. Jedynym obecnie dostępnym nowym antidotum jest idarucizumab (Praxbind), który neutralizuje wyłącznie jeden z antykoagulantów – dabigatran (Pradaxa). W fazie testów są kolejne: opracowany przez nas HBC oraz ciraparantag i andexanet alfa innych firm. Celem obecnego projektu będzie porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa oraz wyłonienie najbardziej obiecującego związku, który mógłby być nowym uniwersalnym antidotum, ratującym życie pacjentów przyjmujących antykoagulanty. Z uwagi na skomplikowany układ krzepnięcia krwi niemożliwe jest prowadzenie badań poza żywym organizmem, stąd badania zostaną przeprowadzone na szczurach i myszach, których układy krzepnięcia są bardzo podobne do ludzkich. Wszystkie zwierzęta zostaną wprowadzone w stan znieczulenia ogólnego, stąd ich cierpienie będzie ograniczone do pojedynczego ukłucia igły.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*) (szczep wsobny BALB/ccmdb): 30

Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*) (stado niekrewniacze; outbred Cmdb:Wi): 730

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych: EBSCO; PUBMED; Google Scholar; ScienceDirect; Web of Science (JCR). Wykorzystałem słowa kluczowe: protamine sulphate; heparin neutralization; anticoagulant neutralization; anticoagulant reversal; ciraparantag; andexanet alfa. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że brakuje kompletnych i jednoznacznych danych porównujących działanie różnych środków neutralizujących antykoagulanty pod względem bezpieczeństwa oraz skuteczności. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że na podstawie opublikowanych do tej pory prac opierających się na różnorodnych modelach eksperymentalnych nie można wyłonić najbardziej obiecującego związku, który mógłby być nowym

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

uniwersalnym antidotum, ratującym życie pacjentów przyjmujących antykoagulanty. Brak jest danych dotyczących porównania związków neutralizujących działanie antykoagulacyjne leków przeciwkrzepliwych, które obecnie są w fazie testów (tzw. head-to-head studies). Dzięki badaniom skuteczności i bezpieczeństwa opartych na strategii head-to-head będzie możliwe uzyskanie dużej liczby wiarygodnych wyników umożliwiających porównanie nowych związków (HBC, ciraparantag i andexanet alfa), które nie były oceniane we wspólnym badaniu z tzw. kamperatorem czyli lekiem tradycyjnym (siarczanem protaminy). Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli odpowiedzieć na pozostawione w literaturze pytanie który z aktualnie testowanych związków posiada najlepszy profil bezpieczeństwa oraz skuteczności i mógłby w przyszłości zastąpić od dawna stosowany, obarczony dużą ilością niebezpiecznych działań niepożądanych, siarczan protaminy. Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku opracowania nowej, skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwzakrzepowej z udziałem systemu antykoagulant-antidotum, która mogłoby w przyszłości ratować życie pacjentów przyjmujących różne antykoagulanty. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polega na rozwoju nowych strategii postępowania w terapii chorób zakrzepowo-zatorowych. Głównym zagrożeniem związanym z terapią wszystkimi lekami przeciwkrzepliwymi są krwawienia, które wymagają przerwania terapii przeciwzakrzepowej oraz odpowiedniej interwencji medycznej. Krwawienia mogą pojawić się podczas stosowania leków przeciwkrzepliwych w dawkach terapeutycznych, ale ryzyko ich wystąpienia rośnie wraz ze zwiększaniem dawki leku.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.