

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Poszukiwanie działania przeciwzakrzepowego nowych związków hamujących enzym disulfidoizomerazę (PDI)**

2. Czas trwania projektu: **2 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **disulfidoizomeraza, płytki krwi, fibryna, zakrzep**

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

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.

W praktyce klinicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów wśród pacjentów z chorobami układu krążenia. Leki przeciwzakrzepowe to ważna grupa leków w obrębie której wciąż poszukuje się związków o nowym mechanizmie działania, charakteryzujących się większą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Ostatnio w literaturze naukowej jako nowy punkt uchwytu leków przeciwzakrzepowych proponuje się enzym disulfidoizomerazę (PDI). PDI to enzym z rodziny oksydoreduktaz odpowiedzialny za powstawanie mostków disiarczkowych istotnych dla tworzenia struktury białka. Jak udowodniono zablokowanie enzymu PDI hamuje również agregację płytek krwi oraz generację fibryny. Enzym PDI uwalniany w trakcie formowania zakrzepu z płytek krwi oraz komórek śródbłonna posiada kilka izoform wśród których wyróżnia się: PDIA1, PDIA3, PDIA6 i PDIA17.

Celem eksperymentów będzie poszukiwanie i porównanie aktywności przeciwzakrzepowej *ex vivo* nowo zsyntetyzowanych inhibitorów PDI. Badane związki różnią się między sobą strukturą chemiczną, właściwościami fizykochemicznymi, toksycznością oraz siłą hamowania poszczególnych izoform PDI. Inhibitory PDI będą podawane szczurom rasy Wistar jednorazowo w postaci roztworu za

pomocą sondy dożołądkowej. Po wchłonięciu związków z przewodu pokarmowego do krwiobiegu zwierzętom zostanie pobrana krew, a następnie zostanie przeprowadzona ocena zdolności formowania zakrzepu we krwi pełnej w przepływie *ex vivo* oraz analiza podstawowych parametrów koagulologicznych osocza (czasy APTT i PT, generacja trombiny i fibryny).

Eksperymenty ujęte we wniosku pozwolą wyłonić związki o najsilniejszym działaniu przeciwwązkowym, które w przyszłości mogą stać się kandydatami na nowy lek przeciwwązkowy z grupy inhibitorów PDI.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczury rasy Wistar samce 484 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Na podstawie przeglądu literatury (bazy danych Pubmed, Google Scholar, Science Direct), stwierdzono, że przedmiot niniejszego wniosku tj. **Poszukiwanie działania przeciwwązkowego nowych związków hamujących enzym disulfidoizomerazę (PDI)** posiada duży potencjał aplikacyjny. Wciąż poszukuje się leków przeciwwązkowych o nowym mechanizmie działania w celu poprawy skuteczności i jednocześnie bezpieczeństwa terapii chorób wązkowo-zatorowych. Proponujemy liczną grupę nowo zsyntetyzowanych, które po serii przeprowadzonych już testów *in vitro* wymagają potwierdzenia ich działania przeciwwązkowego w modelu *ex vivo*.

W badaniach z zakresu farmakologii leków modele zwierzęce stanowią jedyną alternatywę dla badań prowadzonych na organizmie ludzkim, dlatego wykorzystanie szczurów laboratoryjnych dla osiągnięcia celów naszych badań jest w pełni uzasadnione.

Czynności zaplanowane w doświadczeniu, według aktualnego stanu wiedzy, są możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt. W przypadku pojawienia się alternatywnych procedur (zadowalających pod względem naukowym) o mniejszej dotkliwości dla zwierząt, zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na jakość wyników.

Zaplanowana w procedurze liczba zwierząt została ograniczona do minimum zapewniając uzyskanie rzetelnych wyników i wyciągnięcie wiarygodnych wniosków naukowych (uzyskana zostanie zadowalająca istotność statystyczna).

W trakcie prowadzenia doświadczenia stosowane procedury będą udoskonalane tak aby wszelki potencjalny ból, cierpienie, dystres lub trwałe uszkodzenie u zwierząt zostały wyeliminowane lub ograniczone do minimum. W celu udoskonalenia warunków bytowych zwierząt podczas prowadzenia eksperymentu, oprócz zapewnienia podstawowych warunków temperatury i wilgotności odpowiednich dla ich gatunku, każda z klatek dla zwierząt zostanie uzupełniona o drewniane gryzaki do ścierania zębów.

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

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.