

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Wpływ zamknięcia żelaza w liposomach na jego biodostępność po podaniu doustnym u prosiąt.*

2. Czas trwania projektu .. 23.07.2020 – 1.07.2021.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) anemia, wchłanianie, układ limfatyczny, liposomy, żelazo

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.

Cel badań: Badania translacyjne i stosowane

Rodzaj badań translacyjnych i stosowanych: kategoria obejmująca wiele układów (k)

Opis badań: Dane literaturowe wskazują, iż liposomy mogą stanowić skuteczny sposób dostarczania substancji czynnych. Celem naukowym badania jest określenie wpływu zamknięcia żelaza w liposomach na jego biodostępność. W warunkach niedoboru lub zaburzeń wchłaniania żelaza dochodzi do rozwoju niedokrwistości i związanych z nią objawów klinicznych. Wchłanianie żelaza podawanego doustnie w tradycyjnej postaci (sole) odbywa się w dwunastnicy przez kanały jonów dwuwartościowych. W wielu schorzeniach ta droga wchłaniania jest niedostępna, szczególnie przy ekspresji hormonu wątrobowego hepcydyny, odgrywającego kluczową rolę w regulacji homeostazy żelaza. Zamknięcie żelaza w liposomach może uruchomić dodatkową drogę jego wchłaniania, tj. trans-endocytozę przez enterocyty. W jego wyniku nienaruszone liposomy z żelazem mogą dotrzeć do makrofagów układu limfatycznego, które następnie uwalniają je do układu krążenia w formie związanej z transferryną. Zwiększenie liposomalnej absorpcji żelaza będzie wskazaniem istnienia i efektywności

wnikania liposomów w nienaruszonym stanie przez układ limfatyczny. Weryfikacja zjawiska regulującego wchłanianie liposomów o medycznym zastosowaniu jest niezbędna, gdyż może nieść za sobą klinicznie ważne implikacje takie jak np. terapia skojarzona mająca na celu zwiększanie ilości wchłanianego leku bez konieczności zwiększania jego dawki przy redukcji działań niepożądanych. Zagadnienie dotyczące mechanizmu leżącego u podstaw wchłaniania liposomów przez układ limfatyczny będącego elementem ich farmakokinetyki nie jest poznane, a badania tego zjawiska mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu ludzi i zwierząt.

Zwierzęta biorące udział w doświadczeniu nie będą narażone na szkody związane z podawanymi substancjami, które są bezpieczne po podaniu jednorazowym w ilościach użytych w doświadczeniu. Jedyne dyskomforty dla zwierząt związane będą z ich obsługą w czasie doświadczenia, podawaniem badanych substancji i pobieraniem krwi. Po zakończeniu doświadczenia zwierzęta będą poddawane eutanazji w celu identyfikacji elementów przewodu pokarmowego na poziomie komórkowym odpowiadających za mechanizm wchłaniania leku.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu zaplanowano wykorzystanie 45 sztuk prosiąt z anemią syderopeniczną, mikrocytarną.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziliśmy istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO; PUBMED; Google Scholar; AGRICOLA; ScienceDirect; Web of Science (JCR); HighWire; Springer; Wiley Online Library; DeGruetyr (Versita)

Wykorzystaliśmy słowa kluczowe: liposomes, lymphatic system, iron metabolism, aneamia, pharmacokinetics, hepcidin, absorption, bioavailability, metabolism, gastrointestinal tract, absorption modification,

Na podstawie przeglądu istniejącej literatury, stwierdzam że:

Zasada zastąpienia: W literaturze nie ma badań mechanizmów wchłaniania żelaza z postaci liposomowej. Dostępna jest jedna publikacja porównująca postać liposomową żelaza podaną doustnie vs. postać dożylną, która przedstawia efekty kliniczne otrzymane na ludziach w badaniu klinicznym. Wynika z niego, iż następuje wyraźna redukcja skutków ubocznych przy podaniu doustnym z liposomów przy uzyskaniu podobnego poziomu hemoglobiny. Wskazane różnice (jak czas utrzymywania efektu klinicznego) nie są wyjaśnione. W literaturze oraz bazach danych brak jest informacji na temat doświadczeń farmakokinetycznych prowadzonych bez wykorzystania zwierząt, a więc z użyciem hodowli komórkowych i innych metod badawczych zastępujących zwierzęta doświadczalne. Ponadto dla osiągnięcia zakładanego celu doświadczenia nie ma możliwości zastosowania metody badawczej z pominięciem zwierząt doświadczalnych, gdyż w zjawiskach farmakokinetycznych uczestniczą wszystkie tkanki i układy organizmu. Wręcz przeciwnie - niemożliwe jest przeprowadzenie badań farmakokinetycznych bez użycia zwierząt doświadczalnych, gdyż w ogół zjawisk dotyczących kinetyki leku wchodzi: absorpcja, wchłanianie z miejsca podania, dystrybucja, metabolizm i eliminacja, które zachodzą

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

równolegle, z różnym natężeniem, w różnych tkankach i wymagane jest ich równoległe monitorowanie. Wykorzystanie innej metody badawczej do określania farmakokinetyki i interakcji leku, pomijającej zwierzęta doświadczalne, byłoby błędem uniemożliwiającym jakąkolwiek interpretację wyników, a ponadto mogłoby stanowić zagrożenie zdrowia i życia w przypadku ekstrapolacji takich wyników do praktyki tj. leczenia zwierząt czy ludzi.

Zasada ograniczenia: Dotychczasowy stan wiedzy na temat badań farmakokinetycznych pozwala na stwierdzenie, że wybór metod badawczych jest adekwatny do osiągnięcia zamierzonego celu i umożliwia otrzymanie wiarygodnych ze statystycznego punktu widzenia wyników. Liczba zwierząt użyta w planowanym doświadczeniu jest ograniczona do minimum i dalsze ograniczenia liczebności osobników w grupie i liczby grup uniemożliwiłyby otrzymanie wiarygodnych wyników, gdyż wpływ cech osobniczych na farmakokinetykę leku jest znaczący, co zostało uwzględnione w czasie projektowania doświadczenia. Dalsze ograniczanie liczby zwierząt doprowadziłoby do niepowodzenia doświadczenia, a tym samym naraziłoby zwierzęta na niepotrzebne i bezzasadne ich użycie.

Zasada udoskonalenia: Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo całkowicie eliminowały ból, cierpienie, stres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu. Ponadto proponowana w doświadczeniu metodyka analityczna zakłada wykorzystanie standardowych metod diagnostycznych do oznaczenia żelaza w surowicy, transferryny, ferrytyny, morfologia krwi. Do oznaczeń liposomów przewiduje się wykorzystanie technik fluorescencji dzięki wykorzystaniu lipidów z kowalencyjnie związaną sondą fluorescencyjną. Dodatkowo wewnątrz liposomów będzie zawierało kontrast do obrazowania techniką tomografii komputerowej dla identyfikacji dystrybucji nośnika in-vivo. Dodatkowo zastosowana metoda badawcza pozwala ograniczyć ilość pobieranego materiału biologicznego (krew), minimalizując tym samym ilość zwierząt w grupie oraz ewentualny dyskomfort zwierząt związany z czasem i objętością pobieranej krwi.

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.