

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Ocena wpływu abakawiru i etrawiryny na wzrost, mikroarchitekturę oraz właściwości biomechaniczne kości, a także na gospodarkę lipidową, węglowodanową, masę ciała, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego (ze szczególnym uwzględnieniem gonad), funkcję wątroby i nerek u szczurów w okresie wzrostu

2. Czas trwania projektu 01.08.2019 – 31.07.2022

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) abakawir, etrawiryna, wzrost, rozwój, dojrzewanie

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): badania podstawowe (A), rodzaj: układ mięśniowo-szkieletowy

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.

Epidemia HIV stanowi istotny problem społeczny i zdrowotny. Szacuje się, że obecnie na świecie zakażonych HIV jest ok. 36,9 milionów ludzi, w tym 1,8 miliona dzieci poniżej 15 roku życia (*UNAIDS 2018*). Nieleczony AIDS jest chorobą śmiertelną. Podstawową i jedyną metodą leczenia zakażeń HIV jest stosowanie leczenia antyretrowirusowego. Leczenie antyretrowirusowe stosuje się już u noworodków, niemowląt i małych dzieci zakażonych HIV.

Skuteczne leczenie antyretrowirusowe zmniejsza częstość występowania zakażeń oportunistycznych i nowotworów u osób zakażonych HIV, wydłużając przeżycie i zmniejszając śmiertelność. Obecnie więc, u osób leczonych antyretrowirusowo pierwszym planowym problemem stały się długoterminowe polekowe działania

niepożądane terapii tj. osteoporoza, zaburzenia gospodarki lipidowej, węglowodanowej, uszkodzenie wątroby i nerek. Szczegółowa znajomość możliwych działań niepożądanych konkretnego leku pozwala zoptymalizować korzyści związane z leczeniem antyretrowirusowym przy minimalizacji ryzyka związanego z długotrwałą terapią. Konieczność leczenia dzieci wymaga oceny wpływu stosowanych leków na wzrost, rozwój i dojrzewanie poszczególnych narządów.

Celem badania jest kompleksowa ocena wpływu abakawiru i etrawiryny (leki antyretrowirusowe) na metabolizm, mikroarchitekturę i własności biomechaniczne kości oraz wzrost kości na długość. Jednocześnie zaplanowano ocenę wpływu wymienionych leków na gospodarkę lipidową, węglowodanową, przyrost masy ciała, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego, a także ocenę wpływu leków na funkcję wątroby i nerek. Ocenę wpływu tych leków na kości u dzieci znacznie utrudnia fakt, że są one zawsze podawane w leczeniu skojarzonym z różnymi lekami. Wyniki badania w przyszłości pomogą w optymalizacji leczenia antyretrowirusowego u dzieci.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

36 szczurów samców Wistar

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

### Zasada zastąpienia:

- Abakawir i etrawiryna są zawsze stosowane u dzieci w politerapii, co znacznie utrudnia ocenę wpływu pojedynczego leku na rosnące kości, gospodarkę lipidową, węglowodanową, masę ciała, układ endokrynnny, rozrodczy, funkcję wątroby i nerek
- Nie jest możliwe osiągnięcie celów badania (m.in. kompleksowa ocena wpływu abakawiru i etrawiryny na przebudowę tkanki kostnej, czynność gonad, funkcję wątroby) w oparciu o nieinwazyjne badania obserwacyjne u dzieci.
- Nie można zastosować metody badawczej zapewniającej osiągnięcie niniejszego celu poza organizmem żywym, co wynika z niemożności obserwacji *in vitro/in silico* pełnego spektrum zmian jakie zachodzą w organizmie. Metabolizm kostny, wzrost organizmu oraz czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego są zależne od funkcji wielu narządów i układów (m.in. przewodu pokarmowego, układu endokrynnego, wątroby, nerek)

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

- Model szczurzy jest optymalnym modelem zwierzęcym do kompleksowej oceny wpływu leków na kości i jest on powszechnie stosowany w badaniach naukowych (*Jee and Yao 2001*). Dokładnie znana jest metodyka badań kości u szczurów (histomorfometria kości, badania biomechaniczne kości), są dostępne odczynniki do oznaczeń immunologicznych, co pozwala na dokładne porównanie uzyskanych wyników. Wzrost kości długich na długość jest możliwy tylko w okresie, gdy występuje nasadowa chrząstka wzrostowa. U szczurów samców występuje późne zarastanie nasad kości długich, co umożliwia obserwację m.in. chrząstki wzrostowej. Z tego powodu młode szczury samce są często stosowanym modelem w ocenie wpływu leków na tkankę kostną w okresie wzrostu

#### Zasada ograniczenia:

- Celem porównania wyników zaplanowano 3 grupy po 12 szczurów (razem 36 szczurów). Liczba zwierząt została ograniczona do niezbędnego minimum i jest podyktowana wiarygodnością metod analizy statystycznej - przy założonej średniej populacyjnej gęstości mineralnej kości (BMD) wynoszącej  $0,27 \pm 0,008 \text{ g/cm}^2$ , zakładanej minimalnej różnicy wynoszącej 0,01, maksymalnym prawdopodobieństwie błędu pierwszego rodzaju  $\alpha=0,05$  i zakładanej mocy docelowej testu  $\beta=0,8$  wymagana liczebność grupy (n) wynosi 12 (obliczenia wykonano przy pomocy STATISTICA Software, version 12, from StatSoft, Inc))

- Aby ograniczyć ilość wykorzystanych zwierząt zastosowano czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów - grupy będą jednorodne pod względem wieku i masy ciała, taka sama pasza, ten sam schemat czynności procedury we wszystkich grupach

- Zaplanowane doświadczenie pozwala na ocenę w jednym badaniu licznych możliwych działań niepożądanych abakawiru i etrawiryny (wpływ na układ kostny, gospodarkę lipidową i rozwój miażdżycy, masę ciała, gospodarkę węglowodanową, układ endokrynnny, układ rozrodczy, funkcję wątroby oraz nerek) co pozwala zmniejszyć ilość planowanych doświadczeń, a tym samym ograniczyć ilość wykorzystywanych w nich zwierząt

#### Zasada udoskonalenia:

- Procedura będzie poprzedzona handlingiem trwającym 7 dni, co pozwoli zwierzętom przyzwycząć się do eksperymentatorów i ograniczy stres odczuwany przez zwierzęta.

- Wszystkie czynności będą wykonywane przez osoby znane zwierzętom, ujęte we wniosku i posiadające uprawnienia do badań na szczurach.

- Osoby, które będą opiekowały się zwierzętami mają doświadczenie w opiece nad szczurami

- Zwierzęta będą przebywały w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, ze wzbogaceniami, z wolnym dostępem do wody i certyfikowanej paszy bytowej, z zachowaniem cyklu dobowego (12 godzin światło, 12 godzin ciemność), w stałej temperaturze otoczenia ( $21-23^{\circ}\text{C}$ ), z wentylacją wg wymogów Rozporządzenia Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 14.12.2016.

- Metody badawcze zostały wybrane tak aby ograniczały do minimum lub eliminowały ból, cierpienie, dystres i możliwość trwałego uszkodzenia organizmu zwierząt.

- zaplanowane metody eutanazji są zgodne z dyrektywą 2010/63/EU, gwarantują humanitarne zakończenie procedury
- opracowano zasady postępowania oraz oceny zwierząt pozwalające na zastosowanie wczesnego humanitarnego zakończenia procedury

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

X            TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

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

☐        NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.