

**REZUMAT NONTEHNIC AL PROIECTULUI EVALUAREA  
BIODISTRIBUȚIEI NANOPARTICULELOR MAGNETICE HIBRIDE  
RADIOMARCATATE UTILIZÂND TEHNICILE DE IMAGISTICĂ SPECT ȘI  
MRI PE ȘOBOLANI WISTAR**

<b>Titlul proiectului</b>	Evaluarea biodistribuției nanoparticulelor magnetice hibride radiomarcate utilizând tehnicile de imagistică SPECT și MRI pe șobolani Wistar		
<b>Durata proiectului</b>	8 luni		
<b>Cuvinte cheie (max. 5)</b>	Nanoparticule magnetice hibride; radiomarcare; <i>in vivo</i> .		
<b>Scopul proiectului</b>		DA	NU
	Cercetare de bază		
	Bioechivalență, cercetare translațională și cercetare aplicată	x	
	Utilizare regulată și producții de rutină		
	Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor și animalelor		
	Conservarea speciilor		
	Învățământ superior și instruire		
	Anchete medico-legale		
	Mentținerea coloniilor de animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri		
<b>Descrierea obiectivelor proiectului</b>	În ultimul deceniu, o provocare importantă în imagistica nanomedicinii este reprezentată de dezvoltarea agenților multifuncționali detectabili prin tehnici multimodale. Nanoparticulele radiomarcate cu activitate duală prezintă candidați promițători, deoarece combină în mod sinergic avantajele pentru imagistica neinvazivă cantitativă de înaltă rezoluție, cu o sensibilitate ridicată, prin două modalități diferite:		

	<p>SPECT și MRI. Un progres semnificativ este evidențiat în dezvoltarea diferitelor nanoparticule marcate radioactiv și/sau fluorescente, care pot fi folosite ca agenți de diagnostic și monitorizare a evoluției cancerului.</p> <p>Obiectivul principal al proiectului este de a dezvolta un nou traser multifuncțional hibrid magnetic radiomarcant, cu activitate duală în SPECT și MRI.</p> <p>Obiectivele specifice sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dezvoltarea și optimizarea metodei de preparare a nanoparticulelor magnetice hibride radiomarcate utilizând un miez magnetic, un strat multifuncțional pe bază de silice, un marker fluorescent și molecula de <math>^{99m}\text{Tc}</math>;</li> <li>• evaluarea <i>in vivo</i> a biodistribuției noului traser pe animale mici;</li> <li>• evaluarea SPECT și MRI și compararea cu imagistica fluorescentă/PET.</li> </ul>
<p>Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect</p>	<p>Proiectul va deschide oportunități pentru extinderea acestui nou nanotrasor, pe lângă imagistica de diagnostic, în utilizarea terapeutică și monitorizare după chimioterapie, datorită funcțiilor sale versatile de a lega molecule diferite cu multiple funcționalități într-o singură platformă.</p>
<p>Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat</p>	<p>În vederea efectuării experimentelor în scopul verificării ipotezelor specifice, în cadrul acestui studiu va fi nevoie de un număr de <math>120 \pm 10</math> de șobolani Wistar pentru studiile de biodistribuție și imagistică în testarea agentului contrastant farmaceutic. 3 serii de doze în progresie geometrică administrate celor 6 loturi: nanoparticule magnetice hibride; nanoparticule magnetice hibride radiomarcate; nanoparticule magnetice hibride fluorescente; nanoparticule magnetice hibride fluorescente radiomarcate; lot normal și control. Fiecare lot va fi constituit din 4-6 animale de laborator pentru ca semnificația statistică să fie acceptabilă.</p>
<p>În contextul procedurilor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse</p>	<p>Ca și efecte adverse așteptate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un nivel minim de stres/anxietate poate fi cauzat înainte de obișnuirea animalelor cu mediu de testare. Obișnuirea progresivă cu echipamentele</li> </ul>

<p>așteptate, gradele de severitate metodele de eutanasiere.</p>	<p>de testare. Manipulare calmă, empatică.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• disconfort tranzitoriu asociat căii de administrare a nanoparticulelor. Nu se așteaptă efecte adverse la dozele administrate. Administrare în conformitate cu orientările privind bunele practici. Animalele vor fi observate îndeaproape în vederea identificării efectelor adverse ale nanoparticulelor de testat.</li> </ul> <p>Grad de severitate – superficial.</p> <p>La finalul experimentului animalele vor fi eutanasiate prin supradoză de anestezie (izofluran sau ketamină+xylazină), cu provocarea unei morți rapide, fără suferință fizică și psihică, conform prevederilor legale în vigoare elaborate de FELASA și UE, transpuse în legislația națională prin ANSVSA. Aceasta reprezintă o procedură standard și se va efectua în camere speciale de necropsie, separate de locul unde sunt prezente sau găzduite alte animale.</p> <p>Cadavrele animalelor, cât și deșeurile cu potențial risc de contaminare biologică (mănuși, ace, seringi, etc.) sunt ambalate în saci galbeni speciali, destinați deșeurilor biologice. Sacii vor fi preluați de către firme autorizate, specializate în colectarea deșeurilor biologice, după întocmirea documentației necesare.</p>
<p>Aplicarea conceptului celor 3R</p>	
<p>Înlocuire – precizați de ce nu pot fi folosite metode alternative pentru obținerea unor rezultate științifice satisfăcătoare</p>	<p>Înlocuirea modelului animal pentru studiul principiilor imagistice cu evaluarea efectelor substanțelor sintetizate însoțite de recunoașterea semnalelor de imagistică pentru dezvoltarea unui agent multifuncțional de tipul nanoparticulelor magnetice hibride radiomarcate pentru imagistica medicală duală (SPECT și MRI) nu este posibilă, deoarece studiile pe animale vor oferi o cunoaștere inestimabilă a proceselor biologice implicate în imagistica medicală, fiind etapa premergătoare testelor clinice. În acest context, în care înlocuirea nu este posibilă, vom reduce numărul de animale necesar experimentului prin utilizarea aceluiași lot, în cazurile în care este posibil, pentru determinarea</p>

	mai multor variabile.
Reducere – Cum vă asigurați ca numărul de animale implicate va fi minim.	În vederea efectuării experimentelor în scopul verificării ipotezelor specifice, în cadrul acestui studiu va fi nevoie de un număr de $120 \pm 10$ de șobolani Wistar pentru studiile de biodistribuție și imagistică în testarea agentului contrastant farmaceutic.
Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri. Explicați alegerea speciei și de ce modelul animal ales este cel mai potrivit. Explicați măsurile generale luate pentru a reduce răul produs animalelor.	<p>Adăpostire în sisteme IVC și practici de creștere adaptate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Animale vor fi adăpostite în grup și se va îmbunătăți mediul de viață pentru reducerea stresului. Acestea vor fi monitorizate zilnic pentru semne de disconfort/durere, și anume comportament antisocial, scărpinare/mușcare a unei zone până la apariția excoriațiilor, expresiei faciale asociate cu durerea, comportamente anormale, variații ale obiceiurilor alimentare sau hidrice. În plus, dacă pe parcursul experimentelor cronice, mai mult de 10% din animalele din lot prezintă semne de durere, protocolul va fi reajustat astfel încât să se minimalizeze acest fenomen. Totodată, s-a ales șobolanul ca model animal experimental, datorită:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• existenței unor modele universale acceptate;</li> <li>• existența unor standarde clar definite în ceea ce privește aportul alimentar, hidric și a condițiilor de îngrijire;</li> <li>• raport cost/beneficiu mai optim.</li> </ul>