

REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

Titlul proiectului	„Terapii inteligente pentru boli non-comunicabile, bazate pe eliberarea controlata de compusi farmacologici din celule incapsulate dupa manipulare genetica sau bionanoparticule vectorizate”
Durata proiectului	5 ani
Cuvinte-cheie (maximum 5)	ateroscleroză, celule incapsulate, inflamație, nanoparticule, fulerene
Scopul proiectului	<input checked="" type="checkbox"/> Cercetare de bază <input type="checkbox"/> Bioechivalență cercetare translațională și cercetare aplicată <input type="checkbox"/> Utilizare regulată și producții de rutină <input type="checkbox"/> Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor sau animalelor <input type="checkbox"/> Conservarea speciilor <input type="checkbox"/> Învățământ superior și instruire <input type="checkbox"/> Anchete medico-legale <input type="checkbox"/> Menținerea coloniilor cu animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri
Descrierea obiectivelor proiectului	<p>Obiectivul proiectului este de a dezvolta sisteme incapsulate (SI) sau nanobioparticule (NP) cuplate cu proteine, compuși bioactivi polifenolici sau ADN pentru tratamentul bolii aterosclerotice.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinarea eficacitatii unor substante anti-inflamatoare secretate de catre celulele incapsulate de a incetini progresia aterosclerozei sau de a reversa procesul aterosclerotic.</li> <li>2. Identificarea potentialului unor nanoparticule (bazate pe structura fulerenelor) pe care au fost legate apolipoproteine functionalizate pentru a fi capabile sa faciliteze: (1) efluxul de colesterol realizat cu ajutorul apoE si (2) tintirea macrofagelor activate prezente in zona ateromatoasa prin receptorul la transferina.</li> <li>3. Validarea preclinica a nanoparticulelor magnetice si lipidice, incărcate cu polifenoli, ca vectori anti-inflamatori</li> <li>4. Determinarea capacitatii unor nanoparticule pe care a fost legat ADN de a induce expresia genica cu scopul de a stopa/reversa procesul aterosclerotic.</li> </ol>
Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect (cum ar putea avansa informațiile științifice sau oamenii ori cum ar putea animalele beneficia de rezultatele acestuia)?	Se vor defini, caracteriza și valida strategii pentru furnizarea unor compusi antiaterosclerotici sau antiinflamatori prin mijloace moderne cum ar fi celulele incapsulate, nanoparticule vectorizate sau vectori non-virali pentru terapia genica.
Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat?	Experimentele vor fi realizate pe șoareci de laborator ( <i>Mus musculus</i> ). Numărul preconizat de animale utilizate este de 260 soareci C57 Bl6J si 380 soareci apoE deficienti.
În contextul aspectelor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradul de severitate așteptat/probabil și care va fi finalul animalelor?	Procedurile efectuate pe animale (administrarea intraperitoneală, intravenoasa, injectarea retro-orbitală sub anestezie) vor cauza grade minime de disconfort și durere, fără a le afecta bunăstarea sau condiția generală (grad de severitate „superficial”). Inducerea inflamatiei sistemice pentru 24 ore prin injectare de LPS la soarecii C57Bl/6J nu va afecta bunăstarea sau condiția generală pe termen mediu sau lung (grad de severitate „moderat”). La finalul proiectului, după inducerea certă a

	anesteziei generale profunde cu un amestec de ketamina/xilazina, vor fi prelevate organele de interes.
<b>Aplicarea conceptului 3R</b>	
<b>Înlocuire</b> Precizați de ce trebuie utilizate animale, și nu alte metode alternative.	Studiile incluse în prezenta cerere propun testarea unor compuși anti-aterosclerotici al caror efect se poate observa numai în sisteme <i>in vivo</i> , deoarece plăcile aterosclerotice nu pot fi reproduse <i>in vitro</i> . De asemenea, prezentul studiu își propune să investigheze posibilitatea administrării unei concentrații eficiente de polifenoli direct la nivelul endoteliului <i>inflat</i> în decursul evoluției aterosclerozei prin folosirea nanoparticulelor special concepute și utilizate ca vectori. Acest studiu necesită utilizarea modelelor experimentale de șoareci, deoarece doar modelele animale mamaliene au complexitatea necesară pentru a permite studiul eficienței de livrare și a metabolizării locale unor substanțe active precum polifenolii simultan, la nivelul mai multor țesuturi.
<b>Reducere</b> Cum vă asigurați că numărul de animale utilizat este minim?	Numărul de animale ce urmează a fi utilizat a fost determinat prin estimarea <i>a priori</i> a puterii statistice, în baza experienței anterioare a lucrului cu acest model experimental, pentru a obține rezultate cu semnificație statistică și utilizând un număr minim de animale.
<b>Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în procedură</b>	Animalele utilizate vor fi crescute, adăpostite și îngrijite în condiții de control microbiologic, în cuști ventilate individual, având temperatura și umiditatea din micromediu constante, și vor avea acces <i>ad libitum</i> la hrana și apa. Fiind animale sociale, șoarecii vor fi cazați câte 2-5 în fiecare cușcă. Procedurile ce vor fi efectuate (injecții intraperitoneale, intravenoase, anestezia generală profundă) au fost alese pentru a reduce la un minim posibil durata și intensitatea disconfortului și posibilei suferințe resimțite de animale.
Explicați alegerea speciilor și de ce modelul de animale utilizate este cel mai potrivit ales, având în vedere obiectivele științifice.	Filogenetic, cea mai puțin evoluată specie la care rezultatelor testelor <i>in vivo</i> sunt relevante pentru scopul prezentei cercetări, este șoarecele de laborator ( <i>Mus musculus</i> ), deoarece evoluția afecțiunilor cardiovasculare și inflamatorii a fost caracterizată în profunzime la șoarece și, prin prisma asemănării marcate a anatomiei, fiziologiei și genomului cu specia umană, este comparativă cu cea de la specia umană, permițând extrapolarea rezultatelor testelor <i>in vivo</i> la om, specia principal beneficiară a prezentului proiect.
Explicați măsurile generale care trebuie luate pentru a minimiza răul produs animalelor.	Animalele vor fi aclimatizate cu spațiul în care vor fi conționate și manipulate în vederea administrării tratamentului sau a amestecului anestezic. După administrarea tratamentului, animalelor li se va permite recuperarea în aceleași cuști în care au fost cazate și în același grup social. Anestezia se va face într-o sală cu acest scop specific, în lipsa stimulilor auditivi, olfactivi și vizuali străini. Operația invazivă (laparotomie exploratorie), în cadrul căreia animalele vor fi eutanasiate, se va face separat în timp și spațiu de prezența și inducerea anesteziei altor animale.