

REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

Titlul proiectului	„Conceperea și sinteza unor compuși noi ai vanadiului pentru terapia diabetului; evaluarea preclinică într-un model experimental de diabet”/ „Preclinical evaluation of newly designed vanadium compounds for diabetes therapy”
Durata proiectului (în luni)	60 de luni
Cuvinte-cheie (maximum 5)(1)	Diabet zaharat, Rezistență la insulină, Steatoză hepatică, Medicamente anti-diabetice, Șoarece C57Bl/6J
Scopul proiectului(2) (puteți alege mai multe răspunsuri)	- Cercetare de bază(3) - Cercetare translațională și aplicată(3)
Obiectivele și beneficiile preconizate ale proiectului	
Descrieți obiectivele proiectului (de exemplu, abordând anumite necunoscute științifice sau anumite necesități științifice sau clinice).	Diabetul zaharat (DZ) este o boală metabolică asociată cu hiperglicemia ca rezultat al apariției unor defecte în acțiunea fiziologică (diabet zaharat de tip 2, T2DZ) sau în producția hormonului insulină (diabet zaharat de tip 1, T1DZ). Dat fiind faptul că, până în prezent, nu există medicamente anti-diabetice care să blocheze sau să reducă rezistența la insulină asociată diabetului, obiectivul proiectului este de a dezvolta noi terapii medicamentoase, bazate pe utilizarea unor medicamente/ platforme de livrare a acestor medicamente în scopul reducerii rezistenței la insulină și steatozei hepatice asociate diabetului.
Care sunt potențialele beneficii care ar putea rezulta în urma acestui proiect? Explicați modul în care știința ar putea avansa, iar oamenii, animalele sau mediul pot beneficia, în ultimă instanță, de proiect. Acolo unde este cazul, diferențiați între beneficiile pe termen scurt (pe durata proiectului) și beneficiile pe termen lung (care se pot acumula după încheierea proiectului).	Vor fi testate preclinic noi medicamente/ platforme de livrare a acestor medicamente în scopul validării lor ca terapii utile în DZ. Rezultatele obținute în cadrul studiului vor putea fi translatate în studiile clinice, cu impact deosebit asupra sănătății omului. De asemenea, se vor acumula cunoștințe importante pentru terapiile emergente, necesare unui management terapeutic mai bun al DZ.
Prejudiciile preconizate	Nu este cazul.
În ce proceduri vor fi utilizate animalele în mod obișnuit (de exemplu, injecții, intervenții chirurgicale)? Indicați numărul și durata acestor proceduri.	Proiectul implică administrarea unei diete pro-aterogene: dietă standard suplimentată cu 1% colesterol și 15% unt pentru inducerea hiperlipidemiei, care se va face pe durata a cel puțin 6 săptămâni. Accesul animalelor la hrană nu va fi restricționat. După această perioadă, șoarecii hrăniți cu dieta bogată în grăsimi vor fi injectați i.p. cu o doză unică de streptozotocină (150 mg/kg corp), iar animalele control cu tampon citrat. Toate animalele vor fi menținute pe aceeași dietă pentru alte 2 săptămâni. Aceasta va duce la creșterea nivelului de glucoză și lipide serice, la instalarea DZ cu dezvoltarea spontană a rezistenței

	<p>la insulină, acumularea de lipide în ficatul șoarecilor și la apariția steatozei hepatice, însă fără a afecta supraviețuirea animalelor pe durata experimentală prevăzută în proiect. Administrarea noilor medicamente/ platforme de livrare medicamentoasă se va face prin injecție în vena caudală: injecția unei doze unice pentru a stabili toxicitatea pe parcursul a 1-2 săptămâni, o singură injecție în cazul urmăririi farmacocineticii și distribuției și de două ori pe săptămână, la concentrația eficientă fixată anterior, pentru 2-4 săptămâni, în cazul urmăririi efectului tratamentului cu noile terapii medicamentoase asupra inhibării sau reducerii rezistenței la insulină și steatozei hepatice în șoarecii cu DZ. Pe parcursul perioadei experimentale, se vor preleva de maxim 2 ori pe săptămână probe de sânge din vena caudală fără anestezie locală sau generală. La finalul perioadei experimentale, animalele vor fi eutanasiate prin administrarea unei supradoze de anestezic și se vor preleva probe de țesut din diferite organe.</p>					
<p>Care sunt impacturile/efectele adverse preconizate asupra animalelor, cum ar fi durerea, pierderea în greutate, inactivitatea/mobilitatea redusă, stresul, comportamentul anormal și durata acestor efecte?</p>	<p>Efectele adverse posibile sunt: scăderea ușoară în greutate a animalelor supuse dietei bogate în grăsimi și în urma administrării streptozotocinei și medicamentelor cu efect anti-diabetic. De asemenea, poate surveni scăderea rapidă a nivelurilor serice ale glucozei în cazul administrării medicamentelor anti-diabetice. Aceste efecte adverse vor fi minimizezate prin monitorizarea permanentă a animalelor de către personalul cu experiență și prin furnizarea de hrană și apă în vederea restabilirii nivelurilor serice ale glucozei dacă este necesar. De asemenea animalele vor fi monitorizate îndeaproape în vederea identificării unor eventuale efecte adverse ale substanțelor de test. După fiecare procedură experimentală animalele vor fi lăsate să se refacă, cu respectarea intervalului minim recomandat.</p>					
<p>Care sunt speciile și numărul de animale care urmează să fie utilizate? Care sunt nivelurile de severitate preconizate și numărul de animale din fiecare categorie de severitate (per specie)?</p>	<p>Specia(4)</p>	<p>Numărul total estimat</p>	<p>Numărul estimat în funcție de severitate</p>			
	<p>Mus musculus, varietatea C57BL/6J</p>	<p>310</p>	<p>Fără recuperare</p>	<p>Superficială</p>	<p>Moderată</p>	<p>Severă</p>
			<p>-</p>	<p>56</p>	<p>254</p>	<p>-</p>
<p>Ce se va întâmpla cu animalele aflate în viață la finalul procedurii?(5) (6)</p>	<p>Numărul estimat care urmează a fi reutilizat: 0</p>		<p>Numărul estimat care urmează a fi returnat într-un habitat/sistem de creștere: 0</p>		<p>Numărul estimat care urmează a fi relocate: 0</p>	
<p>Vă rugăm să furnizați motive pentru situația planificată a animalelor după procedură.</p>	<p>La finalul experimentelor, animalele vor fi eutanasiate prin administrarea unei supradoze de anestezic, fără a exista posibilitatea recuperării conștienței înaintea morții. Moartea animalelor ca punct final al procedurilor prevăzute nu poate fi evitată, deoarece</p>					

	obiectivele proiectului prevăd analiza țesuturilor și organelor prelevate de la acestea.			
Punerea în aplicare a principiului înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii				
1. Înlocuirea Indicați alternativele disponibile în acest domeniu care nu folosesc animale și motivul pentru care acestea nu pot fi utilizate în scopul proiectului.	Datele preliminare cu privire la concentrațiile optime ale noilor medicamente au fost obținute utilizând modele celulare experimentale in vitro. Studiile realizate pe model animal constituie o etapă intermediară necesară în direcția translatării rezultatelor finale la organismul uman. Astfel că înlocuirea experimentelor in vivo propuse în acest proiect nu va fi posibilă atunci când se dorește extrapolarea la om.			
2. Reducerea Explicați modul în care a fost stabilit numărul de animale pentru acest proiect. Descrieți măsurile luate pentru a reduce numărul de animale care urmează să fie utilizate și principiile folosite pentru elaborarea de studii. După caz, descrieți practicile care vor fi folosite în cadrul proiectului de reducere la minimum a numărului de animale utilizate în conformitate cu obiectivele științifice. Aceste practici pot include, de exemplu, studii-pilot, modelare pe calculator, utilizare în comun de țesuturi și reutilizare.	În proiectul de față, vom utiliza cel mai mic număr de animale necesar pentru a produce o semnificație statistică a rezultatelor obținute. Numărul de animale stabilit pe fiecare grup experimental este necesar datorită faptului că pentru realizarea experimentelor de biochimie și de cuantificare a cantității de medicamente/ platforme de livrare a medicamentelor în diferite organe, plasmă și urină (necesară stabilirii biodisponibilității și farmacocineticii) este nevoie de o cantitate suficientă de probă biologică, astfel încât rezultatele obținute să aibă relevanță statistică. Numărul de animale pe fiecare grup experimental va fi de 5/ 8 animale/ grup pentru studiile de toxicitate, farmacocinetică și distribuție și de 15 animale/ grup pentru studiul efectelor anti-diabetice. Numărul de animale va fi redus în funcție de numărul de medicamente/ platforme de livrare medicamentoasă dezvoltate.			
3. Îmbunătățirea Dați exemple de măsuri specifice (de exemplu, monitorizare sporită, asistență postoperatorie, gestionarea durerii, dresarea animalelor) care urmează să fie luate, în legătură cu procedurile, pentru a reduce la minimum costurile bunăstării (prejudiciile aduse) animalelor. Descrieți mecanismele de preluare a noilor tehnici de îmbunătățire pe durata de viață a proiectului.	Cazarea normală și în timpul procedurilor se va face în cuști pentru șoareci ventilate individual, tip IVC, ce asigură suprafața necesară per animal, fiind cazate câte 2-5 animale într-o cușcă. Se păstrează constantă temperatura (20-22°C) și umiditatea (40-60%) din micromediu, iar schimbările de așternut se fac astfel încât acesta să fie uscat și să nu permită acumularea amoniacului peste valorile maxim admise, în special în cazul animalelor diabetic care dezvoltă poliurie. Animalele vor avea acces liber la apă și hrană.			
Explicați alegerea speciilor și stadiile de dezvoltare aferente.	Animalele ce vor fi utilizate în proiect sunt masculi aparținând speciei <i>Mus musculus</i> (șoareci), varietatea C57BL/6J, întrucât evoluția diabetului și complicațiile acestuia (rezistență la insulină și steatoză hepatică) au fost studiate în detaliu la această specie și, prin prisma asemănării din punct de vedere fiziologic și genomic cu specia umană, rezultatele obținute vor permite extrapolarea la om.			
Proiectele selectate pentru evaluarea retroactivă(7)	Termen-limită	Conține proceduri severe	Utilizează primate nonumane	Alt motiv
	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplica
<p>(1) Inclusiv condițiile științifice care pot conține mai mult de 5 cuvinte, cu excepția speciilor și a scopurilor înscrise în altă parte în document.</p> <p>(2) De furnizat printr-un meniu derulant.</p> <p>(3) Lista scopurilor în conformitate cu categoriile și subcategoriile de raportare statistică anuală.</p>				

(4) Specii în funcție de categoriile de raportare statistică anuală, cu o opțiune suplimentară de «mamifer nespecificat» pentru a păstra anonimatul în cazuri excepționale.

(5) Speciile care urmează să fie preluate din răspunsul la întrebarea anterioară, corespunzătoare categoriei relevante (proporții).

(6) Sunt posibile mai multe opțiuni pentru fiecare specie în parte.

(7) Puteți alege mai multe răspunsuri."