

REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

Titlul proiectului	Date actuale privind influența unor antidiabetice asupra modificărilor biochimice, structurale și comportamentale în diabet la animalul de laborator
Durata proiectului (în luni)	30 luni
Cuvinte-cheie (maximum 5) ⁽¹⁾	diabet, streptozotocină, canagliflozin, dapagliflozin, șobolan
Scopul proiectului ⁽²⁾ (puteți alege mai multe răspunsuri)	<ul style="list-style-type: none"> - Cercetare de bază⁽³⁾ - Cercetare translațională și aplicată⁽³⁾ - Utilizare normativă și producere de rutină: - Controlul calității (inclusiv testarea siguranței și a puterii imunogene a loturilor) - Alte testări ale eficacității și ale toleranței - Testări ale toxicității și alte testări ale siguranței, inclusiv farmacologie - Producere de rutină - Protecția mediului natural în interesul sănătății ori al bunăstării oamenilor sau animalelor - Conservarea speciilor - Învățământ superior - Formare - Investigații medico-legale - Menținerea coloniilor de animale modificate genetic, neutilizate în alte proceduri
Obiectivele și beneficiile preconizate ale proiectului	
Descrieți obiectivele proiectului (de exemplu, abordând anumite necunoscute științifice sau anumite necesități științifice sau clinice).	Managementul diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) se bazează pe folosirea antidiabeticelor orale, agenți farmacologici cu structuri chimice diferite și cu variate mecanisme, care nu reduc glicemia prin efect direct, ci intervin în mod indirect, prin diverse acțiuni, printre care: intensificarea efectelor insulinei endogene, modificarea funcțiilor hepatice (gluconeogeneza, glicogenoliza) și interferarea absorbției glucozei la nivel intestinal. Nu se cunoaște până în prezent niciun tratament care să asigure vindecarea DZ2, dar starea de sănătate a pacienților poate fi gestionată printr-un regim alimentar corespunzător, o activitate fizică regulată și prin menținerea greutateii corporale în limite normale. În multe dintre cazuri însă, acest lucru nu

	<p>este suficient și se impune utilizarea medicației antidiabetice. Inhibitorii selectivi ai co-transportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT2) (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) aparțin unei noi clase de medicamente aprobate pentru utilizare ca și terapie antihiperglycemică. Astfel, obiectivul principal al acestui experiment este reprezentat de investigarea efectelor unor inhibitori selectivi ai SGLT-2 singuri, sau în asociere cu zinc, la animale cu diabet și dislipidemie induse experimental.</p> <p>Alte obiective urmărite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cercetarea modificărilor arhitecturale ale țesutului hepatic, pancreatic, renal și cardiac la șobolani cu hipercolesterolemie și diabet, tratați cu inhibitori ai SGLT-2; - evaluarea efectelor inhibitorilor selectivi ai SGLT-2 asupra comportamentului spontan la testul Actimetrului la șobolani cu diabet și dislipidemie. - investigarea influenței inhibitorilor selectivi ai SGLT-2 asupra memoriei spațiale la testul Y- maze la șobolani cu diabet zaharat și hipercolesterolemie.
<p>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).</p>	<p>Prin datele obținute în urma investigării acțiunii unor antidiabetice noi, se vor putea pune în evidență efectele farmacodinamice ale acestor substanțe farmacologic active la șobolani cărora li se induce diabetul experimental. În plus, se vor putea aprecia modificările hematologice, biochimice și histopatologice, pe care le produc aceste antidiabetice, la șobolani cu diabet indus experimental, cu realizarea unor corelații privind intensitatea acțiunii lor și gradul acestor modificări biologice.</p> <p>Rezultatele obținute în cadrul acestui proiect pot reprezenta puncte de plecare importante pentru optimizarea schemelor terapeutice ce utilizează medicamente antidiabetice.</p>
<p>Prejudiciile preconizate</p>	
<p>În ce proceduri vor fi utilizate animalele în mod obișnuit (de exemplu, injecții, intervenții chirurgicale)? Indicați numărul și durata acestor proceduri.</p>	<p>Injecții intraperitoneale (20 mg/kg/zi de streptozotocină) timp de 3 zile pentru inducerea diabetului.</p> <p>Determinarea glicemiei post-administrare streptozotocin, zilnic, timp de 5 zile.</p> <p>Gavaj pentru administrarea substanțelor de testat: dapagliflozin, empagliflozin și clorura de zinc; o singură doză/zi, timp de 30 de zile.</p> <p>La 3 momente de timp în experiment: înainte de inducerea</p>

	<p>diabetului și a dislipidemieii, după 1 săptămână și respectiv după 4 săptămâni se vor recolta probe de sânge pentru examene de laborator hematologice și biochimice.</p> <p>Efectele substanțelor de testat asupra comportamentului spontan și a capacității de explorare a mediului se vor studia la testul Actimetrului, prima dată înainte de inducerea diabetului și a dislipidemieii (momentul zero), apoi la finalul celor 30 de zile de tratament.</p> <p>Evaluarea influenței pe care o exercită administrarea inhibitorilor selectivi ai SGLT-2 asupra funcțiilor cognitive se va realiza utilizând testul Y-maze clasic, ce face parte din categoria testelor clasice de comportament, pe câte o sesiune de experimentare de 8 minute, în două momente de timp în cadrul experimentului: momentul zero și după 4 săptămâni.</p>					
<p>Care sunt impacturile/efectele adverse preconizate asupra animalelor, cum ar fi durerea, pierderea în greutate, inactivitatea/imobilitatea redusă, stresul, comportamentul anormal și durata acestor efecte?</p>	<p>În proiect se va utiliza o metodologie generală și specifică, astfel încât gradul de apariție a efectelor adverse să fie redus la minimum posibil. Cu toate acestea, având în vedere complexitatea proiectului, există riscul apariției următoarelor efecte adverse:</p> <ol style="list-style-type: none"> Disconfort tranzitoriu asociat căii de administrare a substanțelor. Administrare în conformitate cu orientările privind bunele practici. Animalele vor fi observate îndeaproape în vederea identificării efectelor adverse Instalarea episoadelor hipoglicemice ca urmare a terapiei cu SGLT-2 va fi combătută prin administrarea de glucoza. Apariția unei hemoragii ca urmare a recoltării sangelui în vederea determinării glicemiei va fi combătută prin administrarea de fitomenadiona. În eventualitatea în care vor surveni alte efecte adverse ce determină suferința animalelor, indiferent de etapa experimentului, acestea vor fi retrase și eutanasiate. 					
<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>șobolani</p>	<p>70</p>	<p>Fără recuperare</p>	<p>Superficială</p>	<p>Moderată</p>	<p>Severă</p>
	<p>Wistar</p>	<p>70</p>	<p>-</p>	<p>70</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>Ce se va întâmpla cu animalele aflate în viață</p>	<p>Numărul estimat care urmează a fi</p>	<p>Numărul estimat care urmează a fi returnat</p>	<p>Numărul estimat care urmează a fi</p>			

la finalul procedurii? ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾	reutilizat 0	într-un habitat/sistem de creștere 0	relocat 0
Vă rugăm să furnizați motive pentru situația planificată a animalelor după procedură.	La finalul procedurilor, animalele vor fi eutanasiate prin supradoză de anestezic, conform prevederilor legislației în vigoare în vederea analizei morfologiei microscopice a plăgii prin studiul probelor prelevate.		
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.	Înlocuirea modelului animal în cadrul acestu proiect nu este posibilă, deoarece modelele in vitro nu pot oferi informații suficiente privind acțiunea inhibitorilor SGLT-2 asupra comportamentului spontan și funcțiilor cognitive (evaluarea comportamentului și a activității motorii) în cazul diabetului zaharat de tip 2.		
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.	Înlocuirea modelului animal în cadrul studiului de față nu este posibilă, deoarece modelele pe calculator, matematice și/sau in vitro nu pot oferi informații suficiente asupra mecanismelor vizate a fi deslușite în acest proiect. 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 mai multor variabile.		
3. Îmbunătățirea: Dați exemple de măsuri specifice (de exemplu, monitorizare sporită, asistență postoperatorie,	În vederea efectuării experimentelor în scopul verificării ipotezelor specifice, în cadrul acestui studiu va fi nevoie de un număr de 70 șobolani Wistar. Loturile vor fi formate din câte 5 șobolani, număr minim de animale ce permite obținerea de rezultate semnificative după prelucrarea		

<p>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.</p>	<p>statistică a datelor. Se vor folosi de asemenea, cate un lot martor format din 5 șobolani, pentru realizarea analizei comparative a datelor obținute. Numărul a fost ales în acord cu studii biostatistice care au arătat că un număr minim de animale este necesar astfel, încât testele statistice să fie aplicabile, iar analiza statistică să aibă putere statistică semnificativă. În acest context, în care înlocuirea nu este posibilă, vom reduce numărul de animale necesare experimentului prin utilizarea aceluiași lot, în cazurile în care este posibil, pentru determinarea mai multor variabile.</p>				
<p>Explicați alegerea speciilor și stadiile de dezvoltare aferente.</p>					
<p>Proiectele selectate pentru evaluarea retroactivă ⁽⁷⁾ Nu este cazul.</p>	<p>Termen-limită</p>	<p>Conține proceduri severe</p>	<p>Utilizează primate nonumane</p>	<p>Alt motiv</p>	
<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. ⁽²⁾ De furnizat printr-un meniu derulant. ⁽³⁾ Lista scopurilor în conformitate cu categoriile și subcategoriile de raportare statistică anuală. ⁽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.</p>					