

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projekt: Zastosowanie dipeptydu His-Leu do zmniejszenia kumulacji metali ciężkich w organizmie

2.Czas trwania projektu: kwiecień 2016- grudzień 2016

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): His-Leu, tytoń, metale ciężkie, ACEI

4.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): B

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.

Dipeptyd His-Leu potencjalnie pozwala na usuwanie metali z tkanek. Powstaje on podczas konwersji angiotensyny I do II. Stosowanie ACEI, leków obniżających ciśnienie krwi hamuje jego wytwarzanie.

Celem proponowanego projektu będzie określenie efektu działania dipeptydu His-Leu na kumulację metali ciężkich u zwierząt. Cele szczegółowe to zbadanie wpływu:

1. inhibitorów konwertazy angiotensyny(ACEI) na generację His-Leu;
2. ACEI na kumulację metali ciężkich w narządach;
3. podawania dipeptydu His-Leu na kumulację metali w narządach.

Spodziewanym efektem jest potwierdzenie związku leczenia ACEI u palaczy tytoniu z kumulacją metali w płucach. Pozwoli to na optymalizację leczenia hipotensyjnego tych osób i może zmniejszyć ryzyko rozwoju raka płuca.

Spodziewane szkody wobec zwierząt doświadczalnych to dyskomfort i ból o umiarkowanej dotkliwości związany z podawaniem przez 28 dni dipeptydu His-Leu podskórnie i/lub 6 tygodniową ekspozycją na dym tytoniowy.

W badaniu zostaną wyodrębnione następujące grupy:

Grupa I –kontrola;

Grupa II –szczury poddane ekspozycji na dym tytoniowy w stężeniu 1500mg CO/m³ przez 6 tygodni po 6 godzin dziennie;

Grupa III -szczury, którym podawany będzie dipeptyd His-Leu, podskórnie przez 28 dni;

Grupa IV –szczury poddane ekspozycji na dym tytoniowy i równocześnie podawany będzie lek (jak wyżej).

W każdej grupie wykorzystanych będzie 12 zwierząt –łącznie 48 szczurów.

Po przedostatnim dniu ekspozycji zwierzęta zostaną umieszczone w klatkach metabolicznych celem dobowej zbiórki moczu (osmolarność, Na, kreatynina, mocznik).

Po określonym czasie ekspozycji zwierzęta zostaną poddane sekcji. Pobrana zostanie krew do badań toksykologicznych (kotynina) i biochemicznych (kreatynina, mocznik, sód, potas, morf., CRP, transaminazy, bilirubina) oraz narządy (płuca, nerki, mózg, wątroba) do badań toksykologicznych (kotynina, metale) i histopatologicznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W każdej grupie (I-IV) wykorzystanych będzie 12 zwierząt – łącznie 48 szczurów szczepu Wistar

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazie danych PUBMED.

Wykorzystałam słowa kluczowe:

ACE inhibitor, heavy metal / ACEI, cancer /His-Leu, cancer / His-Leu dipeptide, heavy metal/ angiotensin, heavy metal, smoking / angiotensin, heavy metal, ACEI / ACEI smoking / ACEI tobacco/ ACEI cigarette / angiotensin, smoking, cancer / hl dipeptide smoking angiotensin / angiotensin, smoking, lung, metals /

Na podstawie dostępnej literatury, stwierdzam, że brak jest danych dotyczących: efektu działania dipeptydu His– Leu na kumulację metali ciężkich u zwierząt narażonych na dym tytoniowy.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na potwierdzenie związku leczenia hipotensyjnego za pomocą ACEI u pacjentów palących tytoń z kumulacją metali w płucach. Dzięki temu możliwa będzie optymalizacja leczenia hipotensyjnego tych osób co może zmniejszyć ryzyko rozwoju raka płuca.

Wyniki przeprowadzonego doświadczenia mogą również być przydatne do usystematyzowania wiedzy odnośnie wpływu ACEI na proces kancerogenezy. Podczas analizy bazy danych znalazłam sprzeczne doniesienia na ten temat, które należy wyjaśnić (Lindberg et al., 2004; Opelz and Döhler, 2011).

Szczury są modelowymi zwierzętami wykorzystywanymi w tego typu badaniach. Nie jest możliwe zastąpienie doświadczeń na zwierzętach metodami in vitro (hodowle komórkowe, tkankowe) ze

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

względu na konieczność analizy mechanizmów zachodzących w organizmie żywym. Zastąpienie szczurów zwierzętami o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego również nie pozwoli potwierdzić lub wykluczyć hipotezy badawczej ze względu na różnice anatomiczne i fizjologiczne w porównaniu do ssaków. W związku z tym badania przeprowadzone na bezkręgowcach nie miałyby odniesienia do zjawisk obserwowanych u pacjentów.

Zaproponowana liczebność grup badanych–12 osobników, stanowi optymalną ilość dla oceny toksykologicznej, biochemicznej i histologicznej badanego materiału biologicznego – mocz, krew, narządy. Zastosowanie mniejszej ilości zwierząt mogłoby się wiązać z wnioskowania statystycznym o niskiej mocy testów.

Dobrano taką dawkę leku, aby uzyskać zamierzone cele oraz aby dotkliwość podania farmaceutyku nie była zbyt wysoka. Na podobnej zasadzie dobrano warunki ekspozycji na dym tytoniowy.

H. Lindberg, D. Nielsen, B. V. Jensen, J. Eriksen, T. Skovsgaard: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for Cancer Treatment?ActaOncologica; 2004; 43(2): 142-152,

G.Opelz, B. Döhler: Treatment of Kidney Transplant Recipients With ACEi/ARB and Risk of Respiratory Tract Cancer: A Collaborative Transplant Study Report American Journal of Transplantation; 2011; 11: 2483–2489;