

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu „**Ocena aktywności przeciwgrzybiczej związków o aktywności błonowej**”

1. Czas trwania projektu 01.09.2019 - 01.09.2020 r.

2. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) kandydoza, nanocząstki magnetyczne, nośniki leków, aktywność błonowa

3. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) A

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.

Celem zaplanowanego eksperymentu jest potwierdzenie aktywności przeciwgrzybiczej *in vivo* związków o aktywności błonowej osadzonych tj. zimmobilizowanych na magnetycznych nośnikach leków. Powyższe może mieć zastosowanie w leczeniu szoku septycznego wywołanego przez przedstawicieli grzybów drożdżopodobnych tj. *Candida* spp. będących głównym czynnikiem wywołującym zakażenia grzybicze o charakterze ogóoustrojowym. Nasze własne badania jak i dostępne dane literaturowe wskazują na efektywność i szerokie spektrum przeciwdrobnoustrojowe proponowanych do badania związków. Istotnym jest fakt, iż zaangażowanie nośników leków nie tylko zwiększa efektywność działania badanych substancji

jak również poprawia ich biokompatybilność, między innymi poprzez znaczne zmniejszenie niszczącego działania na krwinki czerwone będące doskonałymi przedstawicielami fizjologicznych komórek gospodarza. Badania te stanowią podstawę do rozpatrywania nanocząstek magnetycznych, jako potencjalnych nośników leków charakteryzujących się szerokim spektrum działania, a także możliwość ich zastosowania podczas terapii zakażenia ogólnoustrojowego. Dodatkowo, eksperyment pozwoli na ocenę biodystrybucji badanych związków w formie wolnej i zimmobilizowanej zarówno w stanie zdrowia i w trakcie choroby. Proponowane drogi podania odzwierciedlają drogi podania leków u ludzi i pozwolą na identyfikację tej o najlepszej efektywności działania. Dodatkowo, otrzymane wyniki pozwolą na poznanie mechanizmu działania i parametrów farmakokinetycznych badanych związków w organizmie żywym w stanie zdrowia oraz w trakcie infekcji grzybiczej. Badanie leków na poziomie farmakokinetycznym jak i indukcja infekcji są powszechnie stosowane u zwierząt laboratoryjnych (myszy). Natomiast iniekcja dootrzewnowa i dożylna jest najprostszym sposobem naśladującym podanie leku w terapii kandydozy. Ponieważ w konsekwencji wstrząsu septycznego może wystąpić indukcja bólu wyrażającego się ograniczoną czynnością ruchową zwierząt, myszy z powyższymi objawami będą eliminowane poprzez uśpienie. Ponadto, stan zwierząt będzie stale monitorowany przez lekarza weterynarii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy: CBy.Cg-Fox1(nu)/cmdb szczep wsobny w ilości 190 sztuk.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

X EBSCO; X PUBMED; XGoogle Scholar; __AGRICOLA; xScienceDirect; xWeb of Science (JCR);

Wykorzystałam/em słowa kluczowe:

Magnetyczne nanocząstki/mimetyki PPB/amfoterycyna B/mysi model kandydozy

Dotychczas nie opublikowano wystarczających danych wykazujących efektywność przeciwgrzybiczą związków o aktywności błonowej zimmobilizowanych na powierzchni nanocząstek magnetycznych w mysim modelu kandydozy ogólnoustrojowej wywołanego poprzez iniekcję dożylną bądź dootrzewnową grzybów drożdżopodobnych *Candida* spp. Na podstawie aktualnego stanu wiedzy, procedury wybrane do doświadczenia są możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt. Procedura związana z indukcją kandydozy klasyfikuje się jako dotkliwa i na chwilę obecną nie istnieją alternatywne metody pozwalające na jej zastąpienie metodami o mniejszym stopniu inwazyjności. Powyższe związane jest między innymi z faktem, iż grzybica ogólnoustrojowa jest stanem patologicznym obejmującym wiele układów. Jednakże, w przypadku pojawienia się alternatywnych procedur (satysfakcjonujących pod względem naukowym), niewątpliwie zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na wiarygodność uzyskanych dotychczas wyników. Proponowane doświadczenie skonstruowano w taki sposób aby ograniczyć ilość zwierząt do niezbędnego minimum. Ponadto, opanowanie technik i metod doświadczalnych pozwala osobom wykonującym eksperyment zredukować liczbę zwierząt. Doświadczenie zostało zaplanowane z wykorzystaniem zwierząt pochodzących z certyfikowanej hodowli z Centrum Medycyny Doświadczalnej. Stosowane w doświadczeniu procedury nie wywołają u zwierząt bólu. Pobieranie zaś tkanek i narządów przeprowadzone zostaną w znieczuleniu ogólnym i będą jednoznaczne z uśmierceniem zwierzęcia. W czasie eksperymentu zwierzęta będą przebywały w budynku Centrum Medycyny Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Zwierzętom zostaną zapewnione stałe warunki bytowania zgodnie z normą Specific Pathogen Free (SPF). W klatkach będą znajdowały się elementy wzbogacające środowisko, odpowiednia ściółka oraz materiał do konstrukcji gniazd. Ich obecność pozwoli na tworzenie odpowiednich warunków do odpoczynku oraz rozładowania stresu u zwierząt. Przez cały okres eksperymentu stan zwierząt będzie monitorowany przez lekarza weterynarii. Doświadczenie zostanie przeprowadzone etapowo natomiast zwierzęta zostaną losowo podzielone na grupy eksperymentalne, a następnie na podgrupy.

Przeprowadzenie powyższego eksperymentu pozwoli na ocenę i wykazanie aktywności przeciwgrzybiczej badanych związków co w konsekwencji przyczyniłoby się do poprawy efektywności leczenia pacjentów zmagających się ze zdiagnozowaną kandydozą ogólnoustrojową.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Ze względu na wysoką śmiertelność pacjentów z kandydozą ogólnoustrojową niezbędne jest wykonanie dodatkowych badań, wynikiem których będzie możliwe opracowanie nowej metody leczenia. Natomiast opublikowane dane literaturowe wskazują na ogromny potencjał w aplikacji nośników leków między innymi w terapii chorób infekcyjnych.

Brak jest danych dotyczących:

Efektywności działania przeciwgrzybiczego *in vivo* oraz biodystrybucji związków o aktywności błonowej osadzonych na magnetycznym nośniku w organizmie zdrowym oraz objętym procesem chorobowym.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na poprawę efektywności leczenia pacjentów zmagających się ze zdiagnozowaną kandydozą ogólnoustrojową.