

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena bezpieczeństwa i potencjału diagnostycznego magnetycznych nanocząstek maghemitu. Badanie ich biodystrybucji narządowej oraz zmian biomolekularnych zachodzących na skutek ich akumulacji.

2. Czas trwania projektu 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) szczur, nanocząstki magnetyczne, maghemit, środki kontrastowe dla MRI, nanotoksyczność

4. 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.

Głównym celem badań będzie określenie biodystrybucji i biokinetyki nanocząstek magnetycznych zawierających 10 nm rdzeń z maghemitu i funkcjonalizowanych PEG w żywym organizmie oraz ocena zmian biochemicznych i pierwiastkowych zachodzących na skutek ich akumulacji. W tym celu dorosłym szczurom drogą dożylną zostaną podane badane nanocząstki w dawce odpowiadającej dawkom nanocząstek tlenków żelaza stosowanych u ludzi w obrazowaniu MRI.

Wyniki doświadczenia i analiza tkanek zwierząt eksperymentalnych pozwolą na pozyskanie nowej wiedzy dot. możliwości wykorzystania w badaniach przedklinicznych nanocząstek z rdzeniem maghemitowym, który zawiera żelazo na +3 stopniu utlenienia, nie wchodzące bezpośrednio w reakcję Fentona i tym samym nie przyczyniające się do generacji toksycznych wolnych rodników hydroksylowych. Takie nanocząstki jak dotąd nie były stosowane w praktyce klinicznej, w odróżnieniu od nanocząstek zawierających magnetyt, których podanie, w świetle wcześniejszych badań, prowadzi do szeregu anomalii pierwiastkowych w różnych narządach.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

| |
|--|
| Szczur wędrowny (<i>Rattus norvegicus</i>), 252 osobniki |
|--|

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

PUBMED; __Google Scholar; __ScienceDirect;

Wykorzystano słowa kluczowe: szczur, nanocząstki magnetyczne, maghemit, nanocząsteczki tlenku żelaza, *in vivo*, biokinetyka, biodystrybucja, biokompatybilność, toksyczność

Spośród różnych nanomateriałów, największy potencjał do zrewolucjonizowania współczesnych technik diagnostycznych i terapeutycznych mają nanocząstki magnetyczne. Ze względu na swój rozmiar mogą one oddziaływać na poziomie komórkowym systemów biologicznych, z kolei ich unikalne własności magnetyczne powodują, że mogą służyć jako środki kontrastowe w MRI oraz celowane nośniki leków pozwalające na równoczesne monitorowanie dystrybucji terapeutyka. Ponadto, w odpowiedzi na zewnętrzne zmienne pole magnetyczne mogą indukować lokalną hipertermię i w ten sposób selektywnie niszczyć komórki nowotworowe. Zaplanowane badania mają na celu ocenę dystrybucji, kinetyki oraz zmian biomolekularnych towarzyszących akumulacji nowych nanocząstek magnetycznych z rdzeniem maghemitowym. W świetle przeprowadzonych studiów literaturowych wszystkie dopuszczone dotąd do użytku klinicznego nanocząstki tlenków żelaza posiadają rdzeń z magnetytu zawierającego Fe(II) i Fe(III). Zaplanowane doświadczenie pozwoli na określenie bezpieczeństwa wykorzystania nowych nanocząstek z rdzeniem maghemitowym zawierającym tylko Fe(III).

1) Repleacment (zastąpienie).

Ze względu na swój rozmiar nanomateriały mogą łatwo pokonywać naturalne bariery ochronne organizmu i indukować w nim efekty niepożądane. Dlatego każdy nowy nanomateriał do zastosowań biomedycznych wymaga dokładnych badań mających na celu ustalenie zarówno potencjału klinicznego, jak i ryzyk związanych z jego wykorzystaniem. W tym kontekście szczególnie ważne jest poznanie zachowania i losu nanomateriału po jego podaniu do organizmu.

Większość badań nanotoksykologicznych prowadzonych jest na hodowlach komórkowych, jednak dane z badań *in vitro* mogą być mylące i wymagają potwierdzenia z eksperymentów prowadzonych *in vivo*. Przede wszystkim dlatego, że ostateczne doniesienia wskazują na brak korelacji między efektami działania nanomateriałów na kultury komórkowe i żywe organizmy. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że te

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

pierwsze nie biorą pod uwagę zjawisk międzykomórkowych, takich jak wzajemna komunikacja komórek zapalnych, czy wpływ transportu nanocząstek przez krew, limfę czy żółć. Dlatego też, istnieje ogromna potrzeba badań toksyczności nanocząstek *in vivo*. Głównym elementem takich badań są eksperymenty na zwierzętach, które pozwalają na obserwację ogólnego wpływu nanocząsteczek na żywy organizm.

2) Reduction (ograniczenie).

Liczba zwierząt wykazana we wniosku jest najmniejszą liczbą zwierząt jaka pozwoli na uzyskanie wiarygodnych wyników statystycznych, co udowodniono już we wcześniejszych badaniach z wykorzystaniem nanocząstek magnetytowych. Optymalna liczebność próby została oszacowana za pomocą oprogramowania Statistica w odniesieniu do różnej liczby porównywanych grup zwierząt oraz zgodnie z sugestiami danych literaturowych.

3) Refinement (udoskonalenie).

W planowanych badaniach zostaną użyte nanocząstki maghemitu o rozmiarze rdzenia równym 10 nm w otoczce z PEG. Nanocząstki takie nie są dostępne komercyjnie, dlatego ich synteza została przeprowadzona na zamówienie przez największego specjalistę w zakresie nanomateriałów bazujących na tlenkach żelaza. W czasie podawania nanocząstek zwierzęta będą umieszczone w nowoczesnym aparacie do narkozy, dożylna iniekcja nanocząstek jest najbardziej zbliżona do sposobu ich podawania w warunkach klinicznych. Zabieg zostanie przeprowadzony przez doświadczonych pracowników, co znacząco skróci czas jego trwania. Podawanie nanoczątek zwierzętom obu płci poszerzy zasób informacji, jakie zostaną otrzymane dzięki temu doświadczeniu.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.