

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena miejscowej reakcji po implantacji materiałów o zmodyfikowanej powierzchni do konstrukcji kaniuli napływowej wirowej protezy wspomaganie serca ReligaHeart ROT

2. Czas trwania projektu: **12 m-cy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **biomateriał, proteza, wspomaganie serca, biogodność**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **F**

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.

Przedmiotem badania jest ocena miejscowej reakcji po implantacji w mięsień, stopy tytanu z niobem o zmodyfikowanej powierzchni przeznaczonego do konstrukcji kaniuli napływowej wirowej pompy wspomaganie serca. Ponad to badania mają na celu ocenę dwóch modyfikacji powierzchniowych tytanu pod kątem nasilenia procesu bliznowacenia/wgajania tkanek okołowszczepowych. Kaniula której modyfikacja dotyczy to część protezy wspomaganie serca implantowalnej bezpośrednio w ścianę lewej komory serca. Ocena nasilenia procesu bliznowacenia wokół kaniuli jest niezwykle istotna dla bezpieczeństwa stosowania protezy ReligaHeart ROT. Otrzymane rezultaty badań pozwolą również określić związek pomiędzy parametrami topografii powierzchni, a jej podatnością do zagnieżdżania, namnażania i wzrostu fibroblastów. Zbadanie tej korelacji wpłynie na poznanie procesów wgajania metalowych implantów medycznych. Obecnie w wielu przypadkach utrudnione procesy wgajania

implantu, powodują występowanie stanów zapalnych, prowadzących do obluzowania implantu

W badaniu zostanie wykorzystanych 48 zwierząt podzielonych na 6 grup badanych (po 6 zwierząt) i 3 grup kontrolne (po 4 zwierzęta). Okresy obserwacji będą wynosić 7 dni, 4 i 8 tygodni. W czasie sekcji zostaną pobrane implanty wraz z marginesem tkanki.

W czasie doświadczenia zwierzęta będą narażone na stres i ból po zabiegowy, możliwe jest też wystąpienie niewielkiego odczynu w miejscu iniekcji.

Badania doświadczalne wykonywane są w ramach projektu pt. „Wprowadzenie do praktyki klinicznej oryginalnej polskiej wszczepialnej pompy wspomaganie serca oraz systemu zdalnego monitorowania i nadzorowania zdalnie rehabilitacji pacjentów na wspomaganie serca” (ID:266798, realizowanym w ramach II konkursu strategicznego programu badań naukowych STRATEGMED.

Wymiernym efektem badań będzie również prezentacja wyników w formie publikacji naukowej, dla poszerzenia literaturowego stanu wiedzy w zakresie własności biozgodnych badanych biomateriałów. Badanie dotyczy oceny miejscowej reakcji po implantacji modyfikowanej powierzchni dedykowanej do zastosowania w kaniuli napływowej wirowej pompy wspomaganie serca. Sprawdzenie biozgodności oraz funkcjonalności wyrobów medycznych (w tym systemów wspomaganie serca) w ramach doświadczeń na zwierzętach jest nieodzownym elementem finalnej fazy badań przedklinicznych protokołów badań protez serca na całym świecie zgodnie z normą PN-EN ISO 10993.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Królik europejski (*Oryctolagus cuniculus*) 48 sztuk rasy Nowozelandzki Biały

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Modyfikacje powierzchni biomateriałów dają obecnie olbrzymie możliwości w kierunku specjalizacji i funkcjonalizacji połączeń biomateriał-tkanka. Odpowiedni dobór własności fizykochemicznych i topografii powierzchni umożliwia uzyskanie stabilnego połączenia biomateriału z tkanką okołowszczepową. Zjawisko to zostało dobrze poznane w przypadku migracji i proliferacji osteocytów do powierzchni biomateriałów stosowanych w implantach ortopedycznych i stomatologicznych. Zastosowanie porowatej warstwy hydroksyapatytu w endoprotezach bezcementowych zwiększa potencjał biomechanicznej integracji na granicy

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

implant – kość, a także wpływa na szybkość adsorpcji białek. Chropowatość powierzchni implantu stymuluje adhezję osteoblastów oraz zwiększenie aktywności enzymatycznej, a także decyduje o ilości i rodzaju syntezowanych białek. Zbadano i opisano korelację pomiędzy wielkością porów i topografią powierzchni, a wzrostem komórek i wrastaniem tkanki kostnej zarówno dla biomateriałów metalowych i ceramicznych.

Realizując zadania projektu pt.: „Wprowadzenie do praktyki klinicznej oryginalnej polskiej wszczepialnej wirowej pompy wspomagania serca oraz systemu zdalnego monitorowania i nadzorowanej zdalnie rehabilitacji pacjentów na wspomaganie serca” (ID: 266798 STRATEGMEDII) przeprowadzono analizę literaturową. Na podstawie danych baz **PUBMED**, **SCIENCE DIRECT** i **GOOGLE SCHOLAR** można stwierdzić brak pozycji literaturowych dotyczących wpływu różnych sposobów rozwinięcia powierzchni biomateriałów metalowych na przyrastanie i wzrost tkanki łącznej. Brak jest też wyników badań określających wpływ modyfikacji powierzchni tytanu metodą napyłania plazmowego na nekrotyczność, adhezję, czy proliferację komórek tkanki łącznej. W wyszukiwarkach wykorzystano następujące słowa kluczowe: fibroblasts adhesion, plasma sprayed titanium, fibroblast ingrowth on rough titanium, fibroblast proliferation on porous surface. Szeroko zbadana została natomiast tematyka modyfikacji powierzchni w zastosowaniu stomatologicznym oraz ortopedycznym. Określono zakres porowatości stymulującej wzrost tkanki kostnej na powierzchni implantu. Przy średnicach por mniejszych niż 95µm tkanka kostna nie wrasta do ceramiki, a tworzy się jedynie tkanka włóknista. Wrastanie z prawidłową strukturą kostną następuje w zakresie porów o wielkościach od 100 do 150 µm. Z kolei najszybsze wrastanie kości obserwuje się przy porach od 500 do 1000 µm. Zgodnie z powyższym pożądane jest dostarczenie wiedzy określającej zakres parametrów topografii powierzchni pozwalającej na uzyskanie kontrolowanej interakcji na granicy tkanki łącznej z powierzchnią implantu. Z tego względu w ramach projektu przeprowadzane są aktualnie badania materiałowe modyfikowanych próbek uwzględniające parametryzację topografii powierzchni określonych za pomocą AFM, SEM i profilometrii kontaktowej oraz badania in vitro włączając cytotoksyczność i proliferację. Badanie cytotoksyczności próbek modyfikowanych przeprowadzane jest metodą pośrednią zgodnie z ISO 10993-5 na fibroblastach mysich (L929 ATCC) względem grupy kontrolnej, którą jest niemodyfikowany stop Ti6Al7Nb o potwierdzonej biozgodności. W przypadku badania proliferacji do oceny stopnia zasiedlenia powierzchni komórkami wykorzystywana jest również komercyjna linia mysich fibroblastów, a grupę kontrolną stanowią komórki hodowane w optymalnych warunkach w naczyniach hodowlanych. Na podstawie wyników badań wytypowane zostały dwie modyfikacje do oceny miejscowej reakcji po implantacji śródmięśniowej. Na podstawie przeprowadzonych studiów literaturowych stwierdzono bowiem brak danych dotyczących tego typu badań zmodyfikowanego powierzchniowo tytanu. Również producenci biomateriałów nie wykonywali badań specjalistycznej oceny biozgodności w aspekcie długoterminowego kontaktu z krwią i tkankami.

Opracowany w ramach projektu wyrób medyczny, proteza ReligaHeart ROT (klasa III – aktywny implant), ze względu na implantację do koniuszka serca, długoterminowy kontakt z tkankami i z przepływającą krwią może

stanować poważne zagrożenie dla pacjenta, dlatego też sama proteza jak i jej materiały konstrukcyjne muszą spełniać najwyższe wymagania w aspekcie biogodności, w szczególności hematokompatybilności, zgodnie z wytycznymi normy PN EN ISO10993. Dane uzyskane z wnioskowanego projektu badań doświadczalnych „Ocena miejscowej reakcji po implantacji materiałów o zmodyfikowanej powierzchni do konstrukcji kaniuli napływowej wirowej protezy wspomagania serca ReligaHeart ROT” pozwolą na kwalifikację badanych biomateriałów do finalnego zastosowania w konstrukcji protezy serca ReligaHeart ROT w wersji klinicznej. Otrzymane rezultaty badań pozwolą również określić pod względem ilościowym i jakościowym związek pomiędzy parametrami topografii powierzchni, a jej podatnością do zagnieżdżenia, namnażania i wzrostu fibroblastów. Zbadanie tej korelacji wpłynie na poznanie procesów wgajania metalowych implantów medycznych. Obecnie w wielu przypadkach utrudnione procesy wgajania implantu, powodują występowanie stanów zapalnych, prowadzących do obłuzowania implantu lub jego odrzutu. Badania wpłyną na naukę o biomateriałach dostarczając wiedzy o wpływie modyfikacji powierzchni metodą napyłania plazmowego na ich biokompatybilność oraz implantologię w zakresie doboru parametrów topografii celem stabilnej integracji na granicy biomateriał-tkanka łączna. W ramach projektu przewidziana jest publikacja w trybie open access w zurnale z listy JCR.

Zastąpienie: badania zaplanowane w ramach przedstawionych procedur można wykonać jedynie z wykorzystaniem zwierząt doświadczalnych, gdyż przed wykorzystaniem badanych materiałów w medycynie ludzkiej muszą one zostać przebadane w modelu zwierzęcym.

Ograniczenie: W celu ograniczenia liczby użytych zwierząt zdecydowano się na bazie normy PN EN ISO 10993:1-18 na połączenie badania funkcjonalnego z jednoczesną oceną miejscowej reakcji po implantacji. Pod pojęciem badania funkcjonalnego rozumie się analizę zjawisk zachodzących pod wpływem implantu bezpośrednio w jego otoczeniu. Oprócz oceny miejscowej reakcji po implantacji, ocenie będzie podlegało również nasilenie procesu bliznowacenia (w ocenie histopatologicznej po badaniu) oraz siła adhezji tkanki do implantu

Udoskonalenie: Aby udoskonalic przebieg doświadczenia przewidziano podanie środka przeciwbólowego w pierwszej dobie po zabiegu. Zwierzęta przez cały czas trwania eksperymentu będą pod stałą kontrolą lekarza weterynarii. W razie wystąpienia niepokojących objawów zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Zwierzęta będą przebywały w klatkach osobno w celu uniknięcia możliwości uszkodzenia ran pooperacyjnych przez innego osobnika. Utrzymywanie pojedynczo w klatkach jest dla samców królików stanem naturalnym, gdyż osobniki tej samej płci wykazują bardzo silne zachowania terytorialne prowadzące do wzajemnego atakowania się, co często kończy się poważnymi okaleczeniami i koniecznością eutanazji zwierzęcia. Stan zwierząt będzie monitorowany codziennie. Klatki, w których będą przebywały

zwierzęta będą zawierały elementy wzbogacające środowisko (klocki drewniane, słoma, siano) co bardzo pozytywnie wpływa na dobrostan utrzymywanych zwierząt.

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.