

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ podawania metforminy w ciąży i laktacji na programowanie wrażliwości na zaburzenia metaboliczne u potomstwa- badania funkcjonalne i epigenetyczne”

2. Czas trwania projektu 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) metformina, cukrzyca ciążowa, potomstwo, ciąża

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.

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów. Mechanizm jej działania polega na zwiększeniu obwodowego wychwyty glukozy, zmniejszeniu glukoneogenezy oraz stymulowaniu insulinowrażliwości, co prowadzi do hamowania hiperinsulinemii. Wykazano również wpływ metforminy na spadek masy ciała. Najnowsze badania sugerują również, że metformina poprzez aktywację kinazy AMPK może opóźniać procesy starzenia, a także hamować nowotworzenie.

Z uwagi na fakt, iż metformina przechodzi przez łożysko i brak jest danych na temat długofalowych skutków okołoporodowej ekspozycji na metforminę, lek ten mimo szeregu swoich zalet nie jest rekomendowany w Polsce do stosowania u kobiet w ciąży.

Badania kliniczne nad wpływem stosowania metforminy w ciąży na potomstwo są krótkookresowe co

uniemożliwia obserwację jej wpływu na podatność potomstwa na zaburzenia metaboliczne (m.in. cukrzyca, otyłość). W badaniach na modelu mysim (terminacja w 20 tyg. życia) wykazano, że potomstwo poddane ekspozycji na metforminę było bardziej wrażliwe na dietę wysokotłuszczową co świadczy o zmianie fenotypu metabolicznego pod wpływem metforminy.

Celem naukowym projektu jest zbadanie czy metformina podawana samicom szczura w okresie ciąży i laktacji może programować tkanki i narządy potomstwa oraz czy mechanizm działania metforminy jest zależny od stanu metabolicznego matki (cukrzyca ciążowa vs ciąża fizjologiczna) Zbadane zostaną zarówno parametry związane z budową strukturalną i funkcjonowaniem tkanek i narządów związanych z regulacją metabolizmu organizmu (trzustka, jelito, wątroba, tkanka tłuszczowa) jak również wpływ na rozwój nerek. Zbadany zostanie również wpływ okołoporodowego podawania metforminy na programowanie epigenetyczne (metylacja DNA, ekspresja miRNA).

Wyniki uzyskane w projekcie poszerza wiedzę na temat mechanizmu oddziaływania metforminy na płód co może wpłynąć na wprowadzenie nowych standardów postępowania terapeutycznego w przebiegu cukrzycy ciążowej.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur wędrowny/ stado Sprague-Dawley (Tac:SD// Sprague Dawley) – 72 dorosłe samice 72

Szczur wędrowny/ stado Sprague-Dawley (Tac:SD// Sprague Dawley)- 300 osesków (liczba szacunkowa)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie: Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym

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

wnioskiem badawczym w bazie danych: PubMed, EBSCO. Na podstawie istniejącej literatury stwierdzono brak badań wskazujących na długoterminowe skutki przyjmowania przez matkę metforminy na programowanie tkanek i narządów potomstwa. Najdłużej prowadzone obserwacje dotyczą dzieci w wieku 6-7 lat co uniemożliwia przeprowadzenie obserwacji dotyczących np. skłonności tych dzieci do rozwinięcia schorzeń wieku dorosłego np. otyłość, cukrzyca typu drugiego. W związku z powyższym osiągnięcie celów badawczych jest możliwe jedynie na modelu zwierzęcym, który umożliwia długoterminową obserwację potomstwa oraz w pełni kontrolowane warunki doświadczenia.

Ograniczenie: Zaproponowany zwierzęcy model cukrzycy ciążowej wywołanej streptozotocyną oraz dietą wysokotłuszczową jest jednym z najlepszych zwierzęcych modeli tej choroby, bardzo dobrze opisanym i o określonej etiologii schorzenia, co daje duże możliwości badawcze. Jest to model doświadczalny, który dokładnie oddaje zmiany chorobowe występujące u kobiet z cukrzycą ciążową. Liczba samic w doświadczeniu została zredukowana do minimum umożliwiającego uzyskanie liczby potomstwa zapewniającego uzyskanie wyników o znaczących statystycznie (liczba młodych w każdym z punktów czasowych n=12, w tym 6 zwierząt do badań nad rozwojem struktury, funkcji wybranych tkanek oraz badań epigenetycznych oraz 6 sztuk zwierząt do badań ostrych nad rozwojem nerek).

Udoskonalenie: Wykorzystywane zwierzęta (samice z młodymi) będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały dobrane tak, aby wyeliminować lub ograniczyć do minimum ból, cierpienie, i dystres. Doświadczenie z podawaniem samicom w ciąży metforminy będzie rozpoczynało się od handlingu, aby w ten sposób przyzwyczaić zwierzęta do nowych warunków, by odczuwały jak najmniejszy stres związany z wejściem w procedury doświadczalne.

Wszystkie procedury mogące powodować u zwierząt ból będą przeprowadzone w osłonie przeciwbólowej (thiopental 100 mg/kg, i.p.). Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej.

Wszystkie osoby przeprowadzające doświadczenia, wykonujące procedury posiadają szkolenia wymagane Ustawą z dnia 15 stycznia 2015, a ponadto wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi, zatem są w stanie sprawnie ocenić stan zwierząt oraz zapewnić im właściwą opiekę.

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.