

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Poznanie efektów działania 4-N-furfurylocytozyny w mysim modelu starzenia.**

2. Czas trwania projektu: **04.02.2019 - 03.02.2024**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **4-N-furfurylocytozyna, starzenie, myszy, mitochondria, sarkopenia**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **A. Badania podstawowe**  
**Kategoria badań: klasyfikacja celu [PB11]**

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 naukowym projektu jest poznanie działania 4-N-furfurylocytozyny (FC) w mysim modelu starzenia. FC jest pochodną cytozyny (Patent: US 9,040,490 B2). Wstępne badania przeprowadzone na linii ludzkich fibroblastów i keratynocytów dowodzą, że FC wykazuje wysoki potencjał przeciwstarzeniowy, w tym pozytywnie wpływa na funkcje mitochondriów.

Celem badania jest poznanie działania FC w rozwoju sarkopenii i zmian neurodegeneracyjnych u starzejących się myszy. Mysz jest dobrym, dobrze poznany gatunkiem modelowym, który odzwierciedla procesy zachodzące w organizmie człowieka, ponadto mechanizm rozwoju powyższych schorzeń są u myszy tożsame z ich rozwojem u człowieka.

Sarkopenia charakteryzuje się zmniejszeniem masy mięśniowej, wraz z osłabieniem siły i wytrzymałości mięśni. Przyczyny tego stanu są związane ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) w komórkach, obniżeniem potencjału błonowego mitochondriów oraz zmniejszeniem ich ilości.

U myszy już od około 13 miesiąca życia zaczynają się pojawiać zmiany w mięśniach związane z rozwojem sarkopenii jak i zmiany neurodegeneracyjne w mózgu. W związku z powyższym do doświadczenia zostaną

wykorzystane około 14-miesięczne samce myszy C57BL/J6. Badany związek będzie podawany zwierzętom z wodą pitną, od momentu osiągnięcia 14 miesiąca życia, każdego dnia przez 6 miesięcy. Ze względu na obserwowany na liniach komórkowych podobny mechanizm działania FC do kinetyny, planowane jest zastosowanie kontroli pozytywnej z kinetyną.

Badania te pozwolą oszacować dystrybucję badanego związku przez organizm, ścieżki i miejsca jego metabolizmu oraz umożliwią poznanie działania FC w organizmie, a w szczególności skupimy się na analizie wpływu na zmiany postępujące w mięśniach i mózgu starzejących się myszy. Przewidywane szkody, jakie badania mogą spowodować u zwierząt, są łagodne i ograniczone do krótkotrwałego stresu związanego z wykonaniem badań behawioralnych.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

200 Samców Myszy domowej - *Mus musculus* szczep C57BL/J6 w wieku około 14 miesiąca życia

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

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

\_\_EBSCO; \_\_PUBMED; \_\_Google Scholar; \_\_ScienceDirect; \_\_Web of Science (JCR); \_\_SCOPUS, Wiley Interscience,

EMBL-EB, ELSEVIER, SPRINGER,

**Wykorzystano słowa kluczowe:**

4-N-furfurylcytosine/ageing/mice/rodents/sarcopenia/nerudegeneration/mitochondria/changes with age/

**Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:**

Nie istnieje, żaden dokument ukazujący badania nad rolą FC w rozwoju sarkopenii i procesie starzenia, ani jej zastosowania w badaniach biomedycznych, stąd badanie mechanizmów działania 4-N-furfurylocytozyny w rozwoju sarkopenii niesie za sobą konieczność użycia gryzoni, jako organizmów modelowych.

**A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:**

Rozwój sarkopenii jest związany z obniżeniem masy i siły mięśniowej, zmniejszeniem liczby mitochondrów, oraz zwiększeniem generowania ROS i spadkiem potencjału błony mitochondrialnej. W badaniach biomedycznych modelem do badań funkcji mięśni były głównie gryzonie i nie możliwe jest zastąpienie jest badanego modelu innym niższym modelem lub układem badawczy. Ponadto u myszy zmiany związane z rozwojem sarkopenii są tożsame z obserwowanymi u człowieka, nieobserwowane u innych, niższych gatunków modelowych.

**B. Brak jest danych dotyczących:** działania związku na liniach komórkowych, modelach zwierzęcych, chipach tkankowych, oraz dotyczących potencjalnie terapeutycznej roli FC w zaburzeniach działania mitochondriów, rozwoju sarkopenii oraz procesie starzenia.

**Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:** zdobycie nowej wiedzy i weryfikację czy FC wywiera korzystny, terapeutyczny efekt w organizmie starzejących się myszy, ustalenie jaka jest dystrybucja związku w organizmie oraz w jaki sposób zachodzi metabolizm badanego związku. Dane te w przyszłości mogą okazać się pomocne do zastosowania niniejszego związku jako potencjalny terapeutyk.

W planowaniu niniejszego badania przeanalizowano i powzięto wszystkie możliwe ścieżki umożliwiające zastąpienie, ograniczenie oraz udoskonalenie wykorzystania zwierząt do doświadczeń.

Zasada Zastąpienia:

Po przeszukaniu baz danych dotyczących metod alternatywnych ograniczających liczbę zwierząt bądź całkowicie je wykluczających, wobec braku odpowiednich modeli zastępujących wykorzystanie zwierząt postanowiono

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

zrealizować plan badawczy z wykorzystaniem najmniejszej z możliwych liczby zwierząt, która zapewni osiągnięcie celu badawczego i statystycznego, ze szczególną dbałością o stosowanie zasad 3R.

Zasada ograniczenia:

Zaplanowana w doświadczeniu ilość zwierząt jest najmniejszą z możliwych do przeprowadzenia badań z uwzględnieniem zapotrzebowania na ilość materiału biologicznego do szerokich analiz molekularnych, potencjalnej śmiertelności w poddanej badaniu populacji starzejących się myszy oraz uzyskania wiarygodnych wyników potwierdzonych metodami statystycznymi.

Zasada udoskonalenia:

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach zgodnych z Dyrektywą UE/2010/63 z zapewnieniem ich dobrostanu, a czynności ujęte w procedurze zostały zaprojektowane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, dystres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt. Zwierzęta poddane procedurze w razie pogorszenia się ich stanu zdrowia zostaną wyłączone z procedury przez humanitarne uśmiercenie.

Szkodliwość procedury:

Przewidywane szkody, jakie mogą spowodować u zwierząt czynności ujęte w procedurze, są łagodne i ograniczone do krótkotrwałego stresu związanego z wykonaniem testów behawioralnych oraz iniekcją anestetyku przed analizą składu ciała, ponadto według wyników badań *in vitro* na komórkach oraz wielu ustaleń i obliczeń niniejszy związek w projektowanych dawkach nie powinien być toksyczny dla zwierząt.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.