

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. **Tytuł projektu:** Badanie biologicznej aktywności różnych wariantów białka FGF1 oraz ocena ich farmakokinetyki jako potencjalnych leków przeciwcukrzycowych.
2. **Czas trwania projektu:** 20.02.2017- 19.02.2021
3. **Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów):** leki przeciwcukrzycowe
4. **Cel projektu (art. 3 ustawy):** B. Badania translacyjne lub stosowane (zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego lub zaburzenia metabolizmu u człowieka)
  - 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

Badania FGF1 dowodzą możliwości zastosowania go w terapii cukrzycy. Aktywacja receptora FGFR1, poprzez białko FGF1, głównie w komórkach adipocytów oraz komórkach mięśniowych powoduje, że już po jednorazowym podaniu białka uzyskujemy istotnie statystycznie efekt obniżenia poziomu glukozy w surowicy utrzymujący się do ok. 42h. Naturalne białko FGF1 jest jednak wysoce niestabilne w temperaturze fizjologicznej i posiada właściwości mitogenne. Poszukiwane są więc takie izoformy białka FGF1, które nie tylko będą charakteryzować się wysoką aktywnością przeciwcukrzycową, ale też zwiększoną stabilnością i zmniejszonymi właściwościami mitogennymi niż naturalne białko. W wyniku przeprowadzonego szeregu badań *in vitro* wyselekcjonowano preparaty do badań przedklicznych *in vivo* będące izoformami/mutantami białka FGF1. W doświadczeniu weźmie

udział 400 samców myszy „cukrzycowych” szczepu db/db. W procedurze nr 1 myszy otrzymają podskórnie wybrane izoformy białka FGF1, a następnie w określonych punktach czasowych będą miały pobieraną kroplę krwi z żyły ogonowej, która naniesiona zostanie na pasek glukometru celem oceny poziomu stężenia glukozy. Po upływie 1 tyg. myszom zostaną podane podskórnie i dożylnie, wybrane na podstawie procedury 1, białka o największej aktywności przeciwcukrzycowej, celem oceny ich profilu farmakokinetycznego (procedura 2). Krew do badań farmakokinetycznych zostanie pobrana od myszy w wyznaczonych punktach czasowych. Po zakończeniu procedury nr2 zwierzęta zostaną uśmiercone.

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

Zwierzęta laboratoryjne: mysz domowa, szczep wsobny *db/db* (**BKS.Cg-Dock7 m +/- Lepr db/J**), samce, wiek 8 tyg., waga ok. 35-45g.

## **7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA**

Zasada ograniczenia liczby wykorzystanych zwierząt do minimum została spełniona poprzez wybór gatunku zwierzęcia laboratoryjnego należącego do szczepu wsobnego, którego cechą jest jednorodność genetyczna osobników i powtarzalność uzyskiwanych wyników w obrębie badanej grupy. Ze względu na to, że procedura nr 1 jest procedurą łagodną i nie kończy się uśmierceniem zwierzęcia i pobraniem tkanek, wykorzystamy te same zwierzęta, po 1-tyg. czasie odpoczynku, do przeprowadzenia procedury nr 2, co pozwoli na ograniczenie/zmniejszenie o połowę liczby wykorzystanych w doświadczeniu zwierząt. Również zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wieloletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego typu doświadczeń oraz wysoko wykwalifikowaną kadrę, pozwoli uniknąć niespodziewanych upadków zwierząt w trakcie eksperymentu i strat materiału.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału nie jest w tym przypadku do końca możliwa. Nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie. Biorąc pod uwagę, że badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest niezbędny. Przed przystąpieniem do badań na zwierzętach przeprowadzono szereg badań *in vitro*, w wyniku których wyselekcjonowano najlepszych kandydatów „białkowych” do badań na zwierzętach.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została spełniona poprzez podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni (wszyscy przeszli w ciągu 2015/2016r. szkolenia merytoryczne i praktyczne doskonalące umiejętności i pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami). Zwierzęta będą miały też zapewniony, zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i

Rady 2010/63/UE oraz nowej Ustawy z dn. 15 stycznia 2015r, wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe i urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe rolki służące do zabawy i jako schronienie). Wprowadzono czynności mające na celu złagodzenie dotkliwości czynności pobierania krwi do oznaczeń stężenia cukru (zmniejszenie ilości pobieranej krwi do zaledwie 1 kropli, zamiast kilkudziesięciu/kilkuset mikrolitrów) co znacznie uprościło i złagodziło tę procedurę.