

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Ocena aktywności biologicznej agonistów jednego z receptorów rodziny GPCRs na szczurzych modelach cukrzycy typu 2”

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe: leki przeciwcukrzycowe, test tolerancji glukozy

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): B. Badania translacyjne lub stosowane. Rodzaj: zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego lub zaburzenia metabolizmu u człowieka.

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Powikłania powiązane z cukrzycą to choroby serca i układu krążenia, choroby nerek (nefropatie) i układu nerwowego (neuropatie), „ślepotą cukrzycową” oraz choroba tzw. „stopy cukrzycowej”, która obecnie jest jedną z głównych przyczyn amputacji kończyny dolnej. W cukrzycy stwierdza się również insulinooporność, tendencje do tworzenia zakrzepów, nasilenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Zasadne jest więc poszukiwanie nowych, skutecznych i bezpiecznych dla organizmu opcji terapeutycznych. GPCRs to rodzina receptorów uczestniczących m.in. w regulacji wydzielania hormonów przewodu pokarmowego i insuliny. Wprowadzenie do praktyki klinicznej agonistów jednego z receptorów rodziny GPCR, którego aktywność zależy od poziomu glukozy we krwi, może być przełomem w terapii cukrzycy typu 2. Celem naukowym projektu jest ocena aktywności przeciwcukrzycowej związków, czyli jak szybko i jak silnie preparaty obniżają poziom cukru we krwi w teście tolerancji glukozy (TTG). Badanie pozwoli wyłonić 1-2 kandydatów do badań przedklinicznych toksykologicznych, a następnie do badań na ludziach. Najwyższy stopień dotkliwości procedur w tym badaniu został zaklasyfikowany do kategorii „łagodne”. Zwierzęta mogą doświadczyć krótkotrwałego łagodnego dystresu podczas unieruchomienia i podania im substancji (jednorazowo). Prawdopodobne szkody w postaci krótkotrwałego i łagodnego dystresu, które mogą być wyrządzone zwierzętom będą zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu i mogą przynieść korzyści ludziom w postaci opracowania nowego produktu leczniczego (leku przeciwcukrzycowego).

6.LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 96 szczurów cukrzycowych hodowli krewniaczej Goto-Kakizaki (GK), samce w wieku 12-14tyg. oraz 96 szczurów cukrzycowych hodowli krewniaczej ZDSD, samce, wiek 16-24 tyg. Łącznie 192 szczury.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada ograniczenia została spełniona poprzez redukcję liczby zwierząt do wymaganego statystycznie minimum zapewniającego uzyskanie powtarzalnych wyników. Zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i kilkunastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego typu doświadczeń zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów, zminimalizuje ryzyko potrzeby powtórzenia badania i użycia większej niż niezbędna liczby zwierząt.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami zupełnie bez ich udziału, nie jest możliwa w przypadku badań przedklinicznych leków. 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 w tym wypadku konieczny. W ramach badań wstępnych zostały przeprowadzone badania *in vitro* potwierdzające przeciwcukrzycową aktywność związków. Wykonano testy: 1. aktywacji receptora GPR40 na linii z nadekspresją badanego receptora potwierdzający wiązanie do pożądanego receptora i aktywację ścieżki sygnałowej; 2. wydzielania insuliny na komórkach mysiej insulinomy w celu obserwacji wyrzutu insuliny w obecności zwiększonego stężenia glukozy oraz 3. cytotoksyczności na komórkach mysiej insulinomy, który wykluczył toksyczny wpływ testowanych związków na komórki.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została pełniona poprzez podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni (szkolenia doskonalące umiejętności i pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami, roczne podyplomowe studia z zakresu badań na zwierzętach laboratoryjnych). Zwierzęta będą miały zapewniony wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe zgodne z wytycznymi dla danego gatunku oraz urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe rolki do schronienia i gryzienia), co pozwoli na redukcję stresu. Warunki doświadczenia m.in. objętości podawanych substancji oraz ilość pobieranej krwi zostały dobrane odpowiednio do gatunku zwierzęcia, tak aby zminimalizować do minimum dystres zwierzęcia.

¹