

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Rola sygnalizacji Diaph1 w patogenezie neuropatii cukrzycowej

2. Czas trwania projektu 5lat, 05.09.2019 – 25.06.2024

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) neuropatia cukrzycowa, streptozotocyna, neurozapalenie, Diaph1, RAGE

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) A. Badania podstawowe

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.

W niniejszym projekcie, planujemy określić rolę Diaph1 (białko Diaphanous 1) w neuropatii cukrzycowej (uszkodzenia obwodowego układu nerwowego występujące w przebiegu cukrzycy) – jednym z najczęściej spotykanych powikłań cukrzycy, dotykających od 30 do 70% wszystkich chorych na cukrzycę na świecie. Na podstawie wyników naszych własnych badań oraz danych literaturowych, wysunęliśmy hipotezę, iż długotrwała, utrzymująca się hiperglikemia (podwyższony poziom cukru) powoduje związane z RAGE (receptorem końcowych produktów zaawansowanej glikacji) neurozapalenie i stres komórkowy jednocześnie obniżając ekspresję Diaph1, tym samym wpływając ujemnie na cytoszkielet aktynowy i upośledzając transport aksonalny w nerwie kulszowym, prowadząc do rozwoju neuropatii cukrzycowej. Przewidujemy, że pojedyncza delecja genu kodującego Diaph1 wpłynie na patogenezę neuropatii cukrzycowej, przyspieszając pojawienie się tego schorzenia;

przyspieszenie to może zostać zmniejszone u myszy z podwójną delecją genów *Diaph1* oraz *RAGE*. Aby przetestować tę hipotezę, zastosujemy podejście translacyjne i zbadamy zarówno próbki pochodzące od myszy „cukrzycowych” jak i zdrowych myszy.

W celu wywołania cukrzycy, myszy będą miały niszczone komórki  $\beta$  trzustki poprzez iniekcję Streptozotocyny zgodnie z czynnością 2 procedury. Poziom glukozy we krwi będzie mierzony zgodnie z czynnością 3 procedury. W celu oceny zaburzeń transportu aksonalnego, myszom podwiązywany będzie nerw kulszowy zgodnie z czynnością 4. Zwierzęta będą poddawane eutanazji w określonych punktach czasowych.

Rozszyfrowanie dokładnej roli przekazywania sygnałów przez *Diaph1* w neuropatii cukrzycowej może stać się kamieniem milowym w naszym rozumieniu podstawowym mechanizmów regulujących procesy neurozwyrodnieniowe u pacjentów z cukrzycą i stanowić jeden z pierwszych kroków w kierunku skutecznej profilaktyki i zapobiegania temu i podobnym zaburzeniom neurodegeneracyjnym.

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

Mysz domowa (*Mus musculus*), wiek: 56 dni, 744 osobniki, samce

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziliśmy istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Google Scholar. Wykorzystaliśmy słowa kluczowe: neuropatia cukrzycowa, modele zwierzęce, streptozotocyna, transport aksonalny, neurozapalenie, *Diaph1*, *RAGE*, cytoszkielet.

Zastąpienie - na podstawie dostępnej literatury dotyczącej podmiotu, stwierdzamy, że nie ma możliwości przeprowadzenia zaplanowanych badań dotyczących określenia wszechstronnej roli *Diaph1* w patogenezie neuropatii cukrzycowej bez wykorzystania żywych zwierząt.

W zaplanowanych badaniach nie ma możliwości zastosowania zasady zastąpienia. Badania muszą

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

zostać przeprowadzone na organizmach żywych, filogenetycznie zbliżonych do człowieka, by móc określić rolę białka Diaph na mechanizm powstawania neuropatii cukrzycowej oraz aby określić bezpieczeństwo metody. Wybrano gatunek o możliwie najniższym poziomie rozwoju, jednocześnie na tyle podobnym anatomicznie i fizjologicznie do człowieka, iż uzyskany obraz choroby (objawy, zmiany histopatologiczne) pozostają wspólne dla obu gatunków. Wykorzystanie niższych kręgowców nie jest możliwe, ze względu na istniejące różnice anatomiczne i fizjologiczne, nie pozwalające na odniesienie uzyskanych wyników do patofizjologii człowieka.

Ograniczenie – przedstawiona liczba zwierząt stanowi minimalną ilość, niezbędną do uzyskania miarodajnych, statystycznie wiarygodnych wyników. Obliczenie minimalnej ilości zwierząt zostało dokonane na podstawie wcześniejszych badań w konsultacji. Opanowane we wcześniejszych badaniach techniki i metody doświadczalne pozwalają zredukować liczbę zwierząt do niezbędnego minimum. Doświadczenia zaplanowano z wykorzystaniem zwierząt pochodzących z certyfikowanych hodowli o wieloletnich tradycjach, gwarantujących uzyskanie dobrego jakościowo materiału badawczego od niewielkiej ilości zwierząt. Udoskonalenie – zwierzęta będą miały zapewnione optymalne warunki życiowe, opisane w punkcie C wniosku. W ramach czynności doświadczalnych zaplanowano sedację, anestezję i analgezję. Zwierzęta będą obsługiwane przez kompetentny i przeszkolony personel z wieloletnim doświadczeniem.

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.