

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: Niesteroidowe selektywne modulatory receptora androgenowego - jako czynniki modulujące metabolizm lipidowo-węglowodanowy w szczurzym modelu otyłości

1.Czas trwania projektu 1.10.2019-30.09.2024

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) SARM, enobosarm, receptor androgenowy, GSK1221078

3.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.

Streszczenie nietechniczne

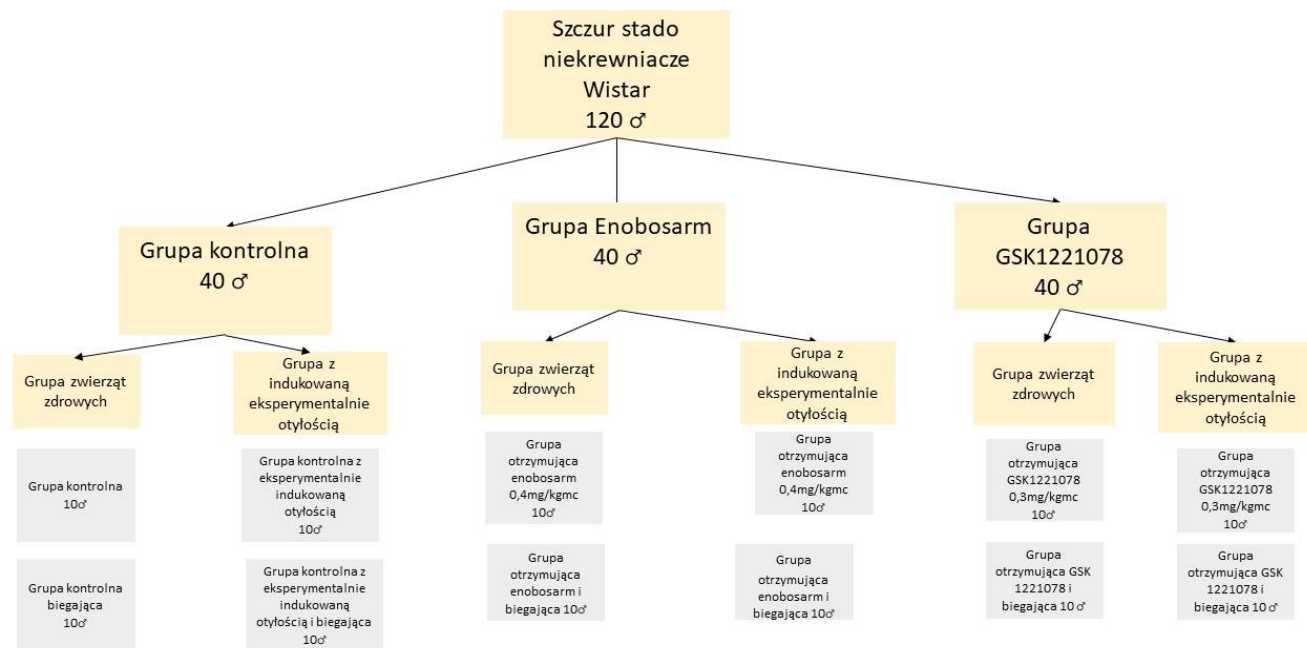
Testosteron i dihydrotestosteron (DHT) należą do głównej grupy hormonów płciowych (androgenów) i odpowiedzialne są za drugorzędowe cechy płciowe u samców, stymulują procesy powstawania plemników oraz regulują zachowania seksualne. Receptor androgenowy, regulujący ekspresję genów w odpowiedzi na hormony androgenowe, zlokalizowany jest w wielu tkankach- mięśniach i kościach, gonadach, skórze tętnicach oraz tkance tłuszczowej. Powszechnie wiadomo, że androgeny zaangażowane są w regulację metabolizmu węglowodanowo-lipidowego. Nasilają procesy rozpadu tłuszczów, hamują powstawanie nowych cząsteczek, uwrażliwiają m.in. tkankę mięśniową na insulinę poprawiając wykorzystanie glukozy w organizmie. Niedobór androgenów u mężczyzn skutkuje rozwojem wielu schorzeń: otyłości brzusznej, insulinooporności, cukrzycy typu drugiego i zwiększonego ryzyka chorób

układu krążenia. Przyczyną niedostatecznej produkcji androgenów mogą być hipogonadyzm (pierwotna lub wtórna niedostateczna produkcja hormonów płciowych) jak również stan wyniszczenia i osłabienia organizmu towarzyszący wielu chorobom m.in. nowotworom. Hormonalna terapia zastępcza oparta o syntetyczne pochodne testosteronu związana jest z ryzykiem wystąpienia uciążliwych skutków ubocznych tj. przerostu prostaty czy obciążenia układu sercowo-naczyniowego. Trwają badania nad efektywnym leczeniem zaburzeń androgenowych, jednak nie opracowano do tej pory bezpiecznej i skutecznej metody leczenia. Wśród terapeutycznych kandydatów obiecującą alternatywą są niesteroidowe selektywne modulatory receptora androgenowego (SARM). SARM są aktualnie w fazie badań klinicznych, w których notuje się ich pozytywny wpływ na organizm. Nie ma jednak informacji o wpływie badanych związków na metabolizm lipidowy i węglowodanowy. Stąd głównym celem projektu jest zbadanie działania wybranych SARMs w kontekście metabolizmu węglowodanowo-lipidowego. Zarówno w leczeniu zaburzeń hormonalnych, jak również w otyłości aktywność fizyczna stanowi istotny czynnik prewencyjny oraz terapeutyczny. Projekt doświadczenia zakładający wykorzystanie modelu otyłości oraz aktywności fizycznej pozwoli na kompleksowe zbadanie potencjalnego efektu SARM skojarzonego z wysiłkiem fizycznym na poprawę parametrów metabolicznych. Wybrano enobosarm i GSK2881078 ponieważ przeprowadzono już badania przedkliniczne z wykorzystaniem tych związków, w których zostały uznane za bezpieczne, a w badaniach klinicznych pacjenci nie zgłaszali niebezpiecznych skutków ubocznych. Nie ma ujednoliconej wiedzy na temat wpływu androgenów na metabolizm tkanki tłuszczowej oraz selektywnego aktywowania receptora androgenowego w kontekście metabolizmu lipidowego, co wskazuje na konieczność dalszych analiz. Zrozumienie mechanizmów działania SARMs oraz ich stopień zaangażowania w metabolizm węglowodanowo-lipidowy jest niezbędne dla tworzenia i wdrażania nowych strategii terapeutycznych w zespołach niedoborów androgenowych. Zwierzęta poddawane będą iniekcjom co może wywołać dystres oraz indukowana będzie otyłość poprzez podawanie paszy wysokotłuszczowej. Niestety doświadczenie zostanie zakończone uśmierceniem zwierząt, co jest niewątpliwą szkodą dla zwierząt.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do doświadczenia wybrano samce szczura laboratoryjnego Wistar (szczur wędrowny, *Rattus norvegicus* stado niekrewniacze Wistar). Projekt zakłada wykorzystanie 120 osobników, liczba ta jest niezbędna do otrzymania wiarygodnych wyników statystycznych. Doświadczenie podzielone jest na dwa eksperymenty: badanie działania związku enobosarm (n= 40) oraz GSK1221078 (n=40). W obrębie tych podgrup zwierzęta podzielone zostaną na grupy badawcze: zwierzęta zdrowe (n=20) i z indukowaną eksperymentalnie otyłością (poprzez podawanie paszy wysokotłuszczowej) (n=20). Otyłość indukowana będzie przez 6-8 tygodni i zostanie stwierdzona, kiedy zwierzęta osiągną masę ciała o 30% większą niż grupa kontrolna. Dodatkowo w obrębie każdej grupy badawczej część zwierząt (n=10) poddawana będzie wymuszonej aktywności fizycznej na bieżni dla małych gryzoni przez 30 min/dzień przez okres 30 dni.

Poniżej schemat, przedstawiający podział na grupy:



7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Projekt doświadczenia uwzględni zasadę 3R (zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia) i pozwala na zastąpienie i ograniczenie liczby oraz zminimalizowanie cierpienia zwierząt wykorzystywanych w doświadczeniach.

ZASADA ZASTĄPIENIA

W projekcie został zaplanowany wpływ badanych związków SARM na organizmy zdrowe i otyłe, a także uwzględniony został wysiłek fizyczny. Z tego względu przeprowadzenie tak kompleksowej oceny na liniach komórkowych lub tkankach jest niemożliwe, ponadto wyniki naszych badań przeprowadzone na izolowanych komórkach tłuszczowych wskazują na konieczność przeprowadzenia takich analiz.

ZASADA OGRANICZENIA

Uwzględnienie zasady ograniczenia zawiera się w zminimalizowaniu liczby zwierząt na grupę doświadczalną (n=10) (Mark i inni 2010, Bonnet i inni 2016, Li i inni 2008, Turner i inni 2000). Dodatkowo konstrukcja doświadczenia pozwala na ograniczenie do niezbędnego minimum ilości wykorzystanych zwierząt – grupy kontrolne, odnosić się będą do obu badanych związków. Proponowana liczba zwierząt pozwoli na osiągnięcie istotnych statystycznie wyników. Liczbę zwierząt w grupie dobrano z wykorzystaniem doświadczenia z poprzednich przeprowadzanych eksperymentów oraz wiedzy literaturowej zdobytej podczas przygotowań planu badawczego. Ponadto wnioskodawcy podejmą wszelkie starania, aby wykorzystać maksymalnie tkanki pochodzące od zwierząt w proponowanych eksperymentach, tj. tkanki, które nie będą analizowane w ramach proponowanych eksperymentów, będą wykorzystane do celów dydaktycznych (ćwiczenia z fizjologii zwierząt, biochemii, patofizjologii). Ponadto, tkanki pobrane z każdego zwierzęcia będą przechowywane w zamrażarce niskotemperaturowej, co pozwoli na ich wielokrotne użycie. Przygotowując niniejszy projekt badawczy zapoznano się z istniejącą wiedzą w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: Google Scholar, ScienceDirect oraz PUBMED. Przy wyszukiwaniu informacji wykorzystano słowa kluczowe takie jak: „SARM”, „enobosarm”, „ostarine”, „GSK1221078”, „Gtx024”, „obesity”, „lipid metabolism”. Na

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

podstawie przeanalizowanej literatury, stwierdzono, iż proponowany projekt ma charakter innowacyjny.

ZASADA UDOSKONALENIA

Podczas trwania eksperymentów zwierzęta utrzymywane będą w pomieszczeniach dostosowanych do wymagań tych gatunku gryzoni (odpowiednia temperatura, wymiana powietrza, wilgotność, natężenie hałasu), zostanie obliczona i dostosowana do wielkości zwierząt powierzchnia klatek, zwierzęta będą miały zapewnione urozmaicenia (zgodnie z Ustawą). Zwierzęta będą otrzymywały paszę oraz wodę ad libitum. Dodatkowo zastosowany będzie „handling” polegający na oswojaniu zwierząt z eksperymentatorami, w celu zmniejszenia odczuwania stresu. Zwierzęta utrzymywane będą na trocinach mających zapewnić im suche, czyste i wygodne miejsce bytowania, ponadto w klatkach umieszczone zostaną skrawki papieru by umożliwić budowę gniazd, a także papierowe tuby i drewniane klocki służące do zabawy i schronienia. Ponadto zasada udoskonalenia zastosowana została do użycia niskiej dawki wybranych substancji, dodatkowo zweryfikowanych w badaniach przed- i klinicznych, co redukuje dotkliwość tej metody i minimalizuje możliwość uszkodzenia innych organów, wywołania bolesnych zmian, a pozwalającej otrzymać wiarygodne wyniki. Ponadto jeśli u któregoś ze zwierząt wystąpią objawy dyskomfortu lub bólu zwierzę zostanie uśmiercone w humanitarny sposób. W procedurach zawartych we wniosku inwazyjność czynności została ograniczona do minimum (tylko iniekcje). Ma to na celu złagodzenie cierpienia zwierząt użytych do doświadczeń.

Zrozumienie mechanizmów selektywnego modulowania receptora androgenowego zaangażowanych w metabolizm węglowodanowo-lipidowy jest konieczne dla rozwoju terapii w zaburzeniach androgenowych.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

X NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

