

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie wpływu fisetyny na patofizjologię dystrofii mięśniowej Duchenne’a w mysim modelu choroby

2. Czas trwania projektu: 5 lat.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): dystrofia mięśniowa Duchenne’a/fisetyna/ metabolizm/ funkcjonalność mięśni

4. 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.

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a (DMD – *Duchenne muscular dystrophy*) to nieuleczalna jak dotąd choroba genetyczna związana z brakiem funkcjonalnego białka dystrofiny. Postępujący zanik mięśni i niewydolność sercowo-oddechowa są przyczyną śmierci chorych w młodym wieku. W ciągu ostatnich lat coraz więcej badań wskazuje, że zaburzenia metaboliczne odgrywają istotną rolę w patofizjologii DMD. Niezwykle ważne jest więc poszukiwanie czynników modulujących zarówno mięśniowo-specyficzne objawy choroby jak i regulujących ogólnoustrojowy metabolizm.

Dotychczas uzyskane wyniki naszej grupy pokazują, że brak mikroRNA-378 znacząco wpływa na polepszenie fenotypu dystroficznego, m.in. zwiększając wydolność myszy dystroficznych w teście na biegni oraz obniżając zapalenie i fibrozę. Sugerujemy, że zastosowanie fisetyny – naturalnego związku z grupy polifenoli, który obniża poziom mikroRNA-378, może prowadzić do polepszenia fenotypu dystroficznego, zwłaszcza biorąc pod uwagę dobrze udokumentowane anty-zapalne właściwości fisetyny oraz jej wpływ na metabolizm glukozy i tłuszczów.

Celem naszych badań jest więc kompleksowe sprawdzenie wpływu fisetyny na patofizjologię DMD u myszy *mdx* stanowiących model choroby. Szeroki wachlarz metod umożliwi wiarygodną ocenę wpływu fisetyny nie tylko na funkcjonalność mięśni, ale również na modulację metabolizmu ze szczególnym uwzględnieniem

metabolizmu glukozy oraz tłuszczów. Realizacja tych badań i uzyskane dane rozszerzą nasze wcześniejsze wyniki i mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezy DMD, a tym samym mają potencjalne znaczenie praktyczne.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, 200 szt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowywania wniosku i planowania analiz uwzględniono zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia, tj. zasady 3R:

Replace (zastąpienie): zaplanowane badania nie mogą zostać przeprowadzone poza żywym organizmem; nie jest możliwe zastąpienie zwierząt laboratoryjnych metodami *in vitro*. Nie jest możliwe użycie zwierząt mniej rozwiniętych (np. bezkręgowce), ponieważ układ mięśniowo-szkieletowy, a tym samym siła skurczu mięśni może być u nich inna - organizm zwierząt bezkręgowych jest znacząco odmienny od organizmu ssaków. W związku z tym zastąpienie zwierząt kręgowych (myszy) zwierzętami bezkręgowymi w poniższym projekcie nie jest możliwe;

Reduce (ograniczenie): liczba zwierząt została ograniczona do minimalnej liczby potrzebnej do uzyskania statystycznie istotnych wyników, określonej na podstawie wcześniejszych doświadczeń prowadzonych z wykorzystaniem podobnego typu analiz. Zaplanowano analizy na kilku poziomach – na poziomie organizmu, tkanek oraz na poziomie molekularnym. Kompleksowe podejście do badań pozwala na maksymalizację danych uzyskiwanych z każdego zwierzęcia.

Refine (udoskonalenie): wykorzystywane zwierzęta są utrzymywane w warunkach SPF, w wentylowanych klatkach, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból i cierpienie. Warunki życia zwierząt doświadczalnych, handling oraz czynności badawcze są prowadzone przez wyspecjalizowany personel.

Materiał od zwierząt (narządy) będzie wykorzystany do szeregu analiz, takich jak analizy histologiczne i immunohistochemiczne. Tkanki będą również udostępniane innym badaczom.

Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla myszy (za wyjątkiem czynności wymagających odstawienia pokarmu na określony czas), a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczyć do minimum ból i stres zwierząt. Zwierzęta znajdować się będą pod opieką wykwalifikowanego personelu, w bardzo dobrych warunkach, przy zastosowaniu humanitarnej eutanazji.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

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