

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Kształtowanie elastyczności metabolicznej w szczurzym modelu otyłości”

2. Czas trwania projektu: 7 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): ketogeneza, mózg, odchudzanie, otyłość, wątroba

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.

Otyłość jest coraz większym problemem społecznym i zdrowotnym w krajach wysoko rozwiniętych. Mimo prowadzenia wielu badań nadal mamy duży problem z leczeniem otyłości. Otyłość niesie ze sobą wiele powikłań, które są konsekwencją zaburzonego metabolizmu komórkowego. Należą do nich choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i nowotwory. Dlatego też coraz większą wagę w leczeniu otyłości przywiązuje się do zdrowia metabolicznego, którego istotnym elementem jest elastyczność metaboliczna, czyli zdolność organizmu do wykorzystywania energii z różnych źródeł. U zdrowych osób przy niedoborze glukozy dochodzi do syntezy ciał ketonowych w wątrobie (ketogeneza), które są następnie wykorzystywane w mózgu jako alternatywne źródło energii. Upośledzenie ketogenezy i nieprawidłowy metabolizm mózgowy ciał ketonowych mogą towarzyszyć otyłości jednak brakuje badań w tym zakresie. Wiele wskazuje na to, że zaburzenie tych procesów może być trwałe i pozostawać nawet po odchudzaniu, tworząc tzw. metaboliczne ‘piętno otyłości’. Głodówka jest naturalnym

induktorem ketogenezy, a badania pokazują, że cyklicznie powtarzające się głodówki mogą poprawiać elastyczność metaboliczną. Dlatego celem projektu jest zbadanie wydajności ketogenezy u zwierząt otyłych i odchudzonych poddawanych głodówkom wraz z określeniem mechanizmów regulujących metabolizm ciał ketonowych w wątrobie i mózgu.

Ze względu na wielonarządowość zmian patologicznych zachodzących w otyłości nie jest możliwe przeprowadzenie tych badań w modelu *in vitro* ani *in silico*. Jedynie wykorzystanie w badaniach modelu zwierzęcego umożliwi wyjaśnienie patomechanizmów występujących w otyłości. Celem wyjaśnienia tych patomechanizmów, po zakończeniu eksperymentu od zwierząt zostanie pobrany mózg oraz wątroba. Badania te mogą w istotny sposób przyczynić się do rozwoju metod leczenia otyłości. Wszystkie procedury, jakim zostaną poddane szczury zaliczają się do umiarkowanej kategorii dotkliwości.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

48 samców szczura wędrownego (*Rattus norvegicus*).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, Wnioskodawca sprawdził aktualny stan wiedzy w zakresie, który obejmuje cel naukowy badania w bazach danych naukowych: PUBMED; Google Scholar;

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: animal models of obesity; preclinical models of obesity research; obesity; liver; metabolism; weight loss; ketogenesis; ketone bodies; fasting; brain metabolism.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzono, że:

Otyłość wywołuje silne zmiany w wątrobie, jednak nie wiadomo, w jaki sposób wpływa na proces ketogenezy. Nie wiadomo, do jakiego stopnia funkcje metaboliczne wątroby ulegają przywróceniu po odchudzaniu. Brak jest danych na temat oceny metabolizmu mózgowego u osobników otyłych oraz u osobników po odchudzeniu.

ZASTAPIENIE

Spośród obecnie dostępnych układów modelowych uzyskanie odpowiedzi na pytanie postawione w zaplanowanym eksperymencie jest możliwe tylko przy wykorzystaniu zwierząt laboratoryjnych. Nie ma bowiem możliwości odwzorowania skomplikowanych, mechanizmów fizjologicznych zachodzących w otyłości na hodowlach komórkowych, izolowanych modelach perfundowanych organów lub z wykorzystaniem symulacji komputerowej. Ze względu na różnice patomechanizmów i rodzaj przyjmowanego pokarmu nie jest możliwe przeprowadzenie tych badań z wykorzystaniem zwierząt bezkręgowych. Jedyną możliwością analizy zmian molekularnych w mózgu i wątrobie jest użycie w doświadczeniu zwierząt laboratoryjnych. Przegląd literatury wskazuje, że najlepszym modelem badawczym dla tego doświadczenia jest szczur wędrowny, ponieważ pozwala na odwzorowanie procesów fizjologicznych zachodzących w organizmie człowieka.

OGRANICZENIE

Ze względu na zróżnicowane predyspozycje osobnicze do otyłości liczebność w każdej z czterech grup eksperymentalnych wynosi po 12 osobników. Jest to minimalna liczba zwierząt, która zapewnia wiarygodność stosowanych testów statystycznych, uwzględniających wielokrotny pomiar wykonywany w ustalonych odstępach czasowych. Zastosowany model badawczy został odpowiednio dobrany w oparciu o dotychczasowe doświadczenie badawcze i piśmiennictwo naukowe. Taka liczebność grup wynika również ze zminimalizowania zmienności pomiędzy osobnikami. Taką zwiększoną jednorodność osobników można uzyskać poprzez ujednolicenie warunków eksperymentalnych, czyli stosowanie procedur u zwierząt tej samej płci, będących w jednakowym wieku i o zbliżonej masie ciała wraz z zachowaniem reżimu czasowego procedur.

UDOSKONALENIE

Doświadczenia zaplanowano z zastosowaniem metod, które pozwalają na uzyskanie wysokiej jakości wyników przy jednoczesnym ograniczeniu dystresu zwierząt. Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą dobrane stosownie do zaplanowanych eksperymentów oraz będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującej dyrektywy 2010/63/EU. Zwierzęta będą monitorowane przez wykwalifikowany personel i będzie zapewniony

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

dozór weterynaryjnym (siedem dni w tygodniu). Środowisko bytowania zwierząt wzbogacone będzie o drewniane gryzaki osikowe, materiał do tworzenia gniazd oraz rurki tekturowe.

Jedną z planowanych interwencji jest wprowadzenie 48 godzinnej głodówki wraz z pobraniem szczurom krwi z koniuszka ogona. Z doświadczenia eksperymentatorów wynika, że sprawne wykonanie tej czynności nie wywołuje żadnych trwałych zmian u gryzoni. Jeśli jednak w trakcie trwania badań u zwierząt zostaną zaobserwowane objawy cierpienia i przedłużonego dystresu (np. zwierzęta nie będą jadły i piły) lub jakiegokolwiek niepożądane zmiany fizyczne (np. utrata masy ciała o 35 % od wagi typowej dla stadium rozwoju zwierzęcia), to wykonywane czynności zostaną przerwane a procedury humanitarnie zakończone. Wszelkie czynności związane z humanitarnym uśmierceniem będą wykonywane zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującej dyrektywy 2010/63/EU.

W przypadku pojawienia się alternatywnych modeli (zadowalających pod względem naukowym), zastąpią one modele zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na wiarygodność uzyskanych dotychczas wyników.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ 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.