

## **Izmēģinājumu projekta “Antidiabētiskā medikamenta metformīna ietekme uz zarnu mikrobioma daudzveidību un DNS metilācijas profilu peļu modelī ar paaugstinātu tauku satura diētas ierosinātu 2. tipa cukura diabētu” netehnisks kopsavilkums**

Metformīns ir primārais medikaments, kuru lieto 2. tipa cukura diabēta terapijā. Tomēr terapijas efektivitāte starp metformīna lietotājiem variē, un 20-30% pacientu, kuri ir saņēmuši metformīna terapiju, attīstās gastrointestinālas blakusparādības un 5% pacientu šo blakusparādību smagums neļauj lietot metformīnu. Metformīna darbības mehānisms līdz šim ir izskaidrots nepilnīgi, turklāt bieži gastrointestinālo blakusparādību pamatā esošais mehānisms šobrīd nav zināms. Arvien vairāk pierādījumu liecina, ka metformīna darbības mehānisms ir saistīts ar fizioloģiskajiem procesiem zarnās. Projekta mērķis ir noskaidrot metformīna ietekmi uz zarnu mikrobioma kompozīcijas izmaiņām dažādās zarnu daļās un slāņos un metilācijas izmaiņām dažādos orgānos 2. tipa cukura diabēta peļu modelī, kas nākotnē varētu pavērt iespējas metformīna radīto blakņu novēršanai, palielinot šī medikamenta pielietojamību 2. tipa cukura diabēta terapijā. Šajā eksperimentā ir plānots iegūt datus par mikrobioma kompozīciju dažādās zarnu daļās, kas ļautu iegūt precīzāku informāciju par metformīna efektiem uz konkrētām zarnu daļām un slāņiem. Pētījumā ir plānots noskaidrot arī to, kā metformīns ietekmē peļu modeļu DNS metilācijas profilu dažādos orgānos, kuri ir zināmi kā galvenās šī medikamenta metaboliskās aktivitātes vietas – aknās, zarnās, skeleta muskuļos, taukaudos, kā arī totālajās asinīs. DNS metilācija ir dinamisks un potenciāli atgriezenisks process, tādēļ epigenētiskās izmaiņas ir daudzsološs mērķis jaunu terapijas līdzekļu izveidei un biomarkķieru izstrādei esošu medikamentu terapijas pielietojamības novērtēšanai.

Eksperimentā tiks izmantotas 72 C57BL/6 peles (36 mātītes un 36 tēviņi), vecums 4-5 nedēļas. Ar diētas ar paaugstinātu tauku saturu palīdzību pusei dzīvnieku (otra puse kalpos kā veselas kontroles grupas) tiks ierosināts 2. tipa cukura diabēts, kam sekos terapija ar metformīnu. Kad tiks novērota terapijas efektivitāte vai 10 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas, dzīvnieki tiks eitanazēti. No dzīvniekiem tiks iegūti dažādi audu paraugi tālākām zarnu mikrobioma, DNS metilācijas un histoloģiskām analizēm. Visas eksperimentā veiktās procedūras tiks veiktas, ievērojot dzīvnieku labturības noteikumus un 3Rs principus.

Lai sasniegtu mērķi, eksperimentā plānots izmantot minimālu dzīvnieku skaitu, saglabājot iespēju ievākt maksimāli daudz datus un nodrošinot rezultātu zinātnisko vērtību. Mērķi nav iespējams sasniegt izmantojot alternatīvas metodes, tādās kā *in vitro* modeļus M-SHIME vai *gut-on-a-chip*, jo ir nepieciešams analizēt metformīna sistēmisku efektu un nodrošināt pilnvērtīgu mikrobioma kompozīciju.

Kopumā plānotās procedūras smagums ir vērtējams kā mērens, un ir sagaidāms, ka lielākā daļa atsevišķo procedūru būs vieglas un neatstās nekādu paliekošu ietekmi uz dzīvnieku labsajūtu. Ja tiks novērots kāds kaitējums, dzīvnieku ciešanas tiks novērstas, konsultējoties ar veterinārārstu par piemērotāko rīcību vai veicot eitanāziju.

Sagaidāmie rezultāti nodrošinās informāciju par metformīna mērķa orgānos notiekošajiem molekulārajiem procesiem, par metformīna ietekmi uz mikrobioma kompozīciju dažādās zarnu daļās un slāņos un palīdzēs skaidrot gastrointestinālo blakusparādību pamatā esošo mehānismu. Novērotās epigenētiskās izmaiņas potenciāli tiks izmantotas jaunu terapijas līdzekļu izveidei un biomarkķieru izstrādei metformīna terapijas efektivitātes novērtēšanai, tādēļ izmēģinājuma potenciālie ieguvumi attaisno dzīvniekiem paredzamo kaitējumu.

Izmēģinājuma projekta plānošanas laikā tika izpētītas zinātniskās literatūras datu bāzes, PubMed, Scopus, Sciencedirect un Web of Science, lai novērstu pētījumos iegūto datu dublēšanos. Eksperimenta rezultāti tiks publicēti starptautiskos zinātniskos recenzējamajos žurnālos, kā arī ziņoti zinātniskās konferencēs, tādējādi samazinot izmēģinājumu procedūru dublēšanos nākotnē un eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu.