

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ mikrobiota przewodu pokarmowego i subpopulacji komórek dendrytycznych na rozwój raka trzustki u myszy predysponowanych genetycznie”

2. Czas trwania projektu: 01.01.2019 – 31.12.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) mikrobiota, rak trzustki, mutacja K-Ras, komórki dendrytyczne

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.

Pomimo znacznego postępu jaki dokonał się w medycynie w ciągu ostatnich lat, rak trzustki pozostaje nowotworem o wyjątkowo wysokim stopniu złośliwości. Najczęstszą mutacją w raku trzustki, stwierdzaną w 95% przypadków, jest mutacja genu K-Ras. Uwzględniając niewątpliwy modulacyjny wpływ mikroorganizmów na funkcję układu immunologicznego, wysunęliśmy hipotezę, że swoiste mikroorganizmy bytujące w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym modulując odporność gospodarza, indukują mechanizmy tolerancji wobec komórek nowotworowych trzustki. W naszej opinii procesy te mają związek z zaburzeniami funkcji komórek dendrytycznych, odgrywających kluczową rolę w aktywacji swoistej odpowiedzi immunologicznej. Zamierzamy wykorzystać myszy zmodyfikowane genetycznie (z mutacją K-Ras) predysponowane do rozwoju trzustki. Zakładamy, że występuje zróżnicowanie w składzie mikrobiota i funkcjonowaniu komórek dendrytycznych pomiędzy osobnikami o takich samych predyspozycjach genetycznych (myszy z mutacją K-Ras), rozwijającymi i nierozwijającymi raka trzustki. Jeśli nasza hipoteza jest prawdziwa, transplantacja mikrobiota przewodu

pokarmowego myszy z rakiem do przewodu pokarmowego myszy genetycznie predysponowanych do rozwoju raka trzustki powinna przyspieszyć jego powstanie. Uzyskane wyniki tego innowacyjnego badania, wykorzystującego transgeniczne myszy z mutacją K-Ras spotykaną u ludzi, bardzo istotnie wpłyną na zrozumienie roli czynników zewnętrznych i mechanizmów patogenetycznych w transformacji komórek trzustkowych do raka u ludzi, a w dalszej perspektywie przyczynią się do rozwoju nowych metod jego prewencji i leczenia. Zidentyfikowanie patologicznych mikroorganizmów ukierunkuje dalsze badania nad modulacją mikrobiota przewodu pokarmowego (np. stosowaniem swoistej diety i/lub nowych probiotyków) oraz nad metodami manipulacji komórek dendrytycznych (np. szczepionki).

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

Mysz domowa (*mus musculus*) LSL-K-RasG12D/Cre szczep C57BL6 – 100 sztuk

Mysz domowa (*mus musculus*) Cre szczep C57BL6 – 100 sztuk

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED, EBSCO, ScienceDirect.

Wykorzystałem słowa kluczowe: mikrobiota, rak trzustki, mutacja K-Ras, komórki dendrytyczne

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że istnieje związek pomiędzy mikrobiotą a rakiem trzustki, a udział w tym procesie mogą mieć komórki dendrytyczne. Aktualnie, brak jest danych klinicznych potwierdzających naszą hipotezę, ponieważ niemożliwe jest uzyskanie odpowiednich materiałów biologicznych od pacjentów. W tym celu niezbędne jest wykorzystanie zwierząt zmodyfikowanych genetycznie, predysponowanych do raka trzustki. Uzyskane przez nas wyniki wpłyną niewątpliwie na pogłębienie naszej wiedzy dotyczącej patogenezy raka trzustki oraz możliwości jego leczenia lub prewencji (np. szczepionki).

### ZASTĄPIENIE

W ramach badań wstępnych zostały przeprowadzone badania *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych raka trzustki posiadających mutację *K-Ras*. Nie ma jednak możliwości całkowitego zastąpienia żywych zwierząt modelem badawczym *in vitro*, ponieważ w naszym projekcie oprócz mutacji oceniany jest również skład mikrobioty przewodu pokarmowego oraz funkcji układu immunologicznego. Takie obserwacje możliwe są do uzyskania jedynie u żywych organizmów.

### OGRANICZENIE

Konstrukcja doświadczenia pozwala na ograniczenie do niezbędnego minimum ilości zwierząt

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

wykorzystanych w eksperymencie.

#### DOSKONALENIE

Zwierzęta będą przebywały w Centrum Medycyny Doświadczalnej UM w Białymstoku, które zapewnia najwyższe standardy hodowli oraz badań zwierząt. CMD zatrudnia bardzo doświadczony i kompetentny personel

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.