

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola mikrobiomu w regulacji aktywności chitotriozydazy w mysim modelu włóknienia płuc indukowanego bleomycyną

2. Czas trwania projektu: 1 rok

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): mikrobiom, CHIT1, chitynazy, fibroza, IPF

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): B

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.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest śmiertelną chorobą płuc – ze średnią przeżywalnością ok. 3 lat – cechującą się postępującym włóknieniem śródmiąższu płuc, któremu towarzyszy silny naciek zapalny leukocytów. W zajętej chorobowo tkance dochodzi do uszkodzania i stopniowego zamierania komórek nabłonkowych dróg oddechowych, a także **rozrostu** fibroblastów oraz nasilonego wytwarzania tkanki łącznej. Zmiany te prowadzą łącznie do utraty elastyczności płuc i zmniejszenia powierzchni wymiany oddechowej. Niestety, nie opracowano dotąd żadnej skutecznej terapii, która w istotny sposób wydłużyłaby przeżycie pacjentów z IPF. Stąd istnieje pilna potrzeba eksploracji mechanizmów inicjacji i progresji choroby, jak również opracowania skutecznego leku. Choć **przyczyna** włóknienia płuc jest wciąż niejasna, wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują na ważną rolę nieswoistych procesów zapalnych. W procesach tych uczestniczą enzymy z grupy chitynaz, a w szczególności

chitotriozydaza (CHIT1). Zauważono, że u pacjentów z IPF obserwuje się istotny wzrost aktywności tego enzymu. Ponadto, patologiczna rola białka CHIT1 została opisana w modelach fibrozy płuc indukowanej bleomycyną oraz u myszy transgenicznych z nadekspresją interleukiny-13. Wykazano m.in., że po wyciszeniu genu kodującego CHIT1 zmiany zwłóknieniowe były łagodniejsze, natomiast odwrotny efekt uzyskiwano u zwierząt z nadekspresją tego genu. Celem przedstawionych doświadczeń jest odpowiedź na pytanie, czy bakterie komensalne obecne w układzie pokarmowym odgrywają rolę w regulacji ekspresji i aktywności CHIT1 oraz weryfikacja hipotezy o istotnym wpływie mikrobioty jelitowej na przebieg procesu zapalnego oraz rozwój choroby zwłóknieniowej płuc. W doświadczeniach planuje się wykorzystać powszechnie uznany model włóknienia płuc po podaniu bleomycyny do dróg oddechowych. Spowoduje to rozwój kontrolowanego zapalenia dolnych dróg oddechowych, a w dalszym etapie częściowe zwłóknienie tkanki płucnej. Część zwierząt zostanie uprzednio wyjałowiona przy użyciu koktajlu antybiotyków podawanego z wodą do picia. Czynność ta została opisana w literaturze jako bezpieczna. Zaplanowane badanie ma charakter pilotażowy i wskaże, czy (lub w jakim stopniu) efekt farmakodynamiczny podawania inhibitorów CHIT1 pochodzi od regulacji składu mikrobiomu jelitowego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, szczep C57BL/6 – 108 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując niniejszy projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie roli mikrobiomu jelitowego w regulacji ekspresji i aktywacji chitynaz w kontekście patogenyzy śródmiąższowych chorób płuc. Poszukiwania prowadzono przy użyciu bazy danych PubMed. Dostępna literatura wskazuje, że chitynazy są znacząco indukowane zarówno w mysim modelu włóknienia płuc wywołanym bleomycyną, jak i u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF). Jednocześnie istnieją przesłanki pozwalające przypuszczać, że chitynazy odgrywają istotną rolę w regulacji interakcji mikrobiomu z układem immunologicznym. Potencjalnie, inhibitory chitynaz mogłyby regulować te

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

zależności interferując w rozwój śródmiąższowych chorób płuc.

Zasada zastąpienia

Opisane we wniosku doświadczenia nie zostały wcześniej opisane w literaturze fachowej. Mysi model włóknienia płuc indukowanego bleomycyną jest powszechnie stosowanym modelem doświadczalnym zarówno do badania mechanizmów patogenezы chorób śródmiąższowych płuc, jak również do testowania efektywności kandydatów na leki przeciwfibrotyczne. Częstość stosowania tego modelu wynika z jego stosunkowo wysokiej powtarzalności, dużego podobieństwa do choroby u ludzi oraz bezpośredniego związku bleomycyny z chorobą występującą u chorych leczonych tym chemioterapeutykiem. Niestety w badaniach in vitro nie można odtworzyć skomplikowanej sieci interakcji immunologicznych, jakie mają miejsce w organizmie, co stwarza konieczność użycia zwierząt laboratoryjnych w tego typu badaniach.

Zasada ograniczenia

Liczba zwierząt w doświadczeniach została zoptymalizowana względem oczekiwanego efektu terapeutycznego oraz rozproszenia danych, jakie występuje w zastosowanych modelach badawczych. Jest to minimalna liczebność, która zapewni uzyskanie statystycznie znamiennych wyników.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury zostały zaplanowane tak, aby do minimum ograniczyć dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Dodatkowo, trzykrotne zamiast jednokrotnego podania bleomycyny ma za zadanie ujednolicenie parametrów chorobowych u zwierząt z indukowaną fibrozą płuc.

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.