

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ białka MCPIP1 na funkcjonowanie hepatocytów w trakcie rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby”

2. Czas trwania projektu 36 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) wątroba, stłuszczenie, hepatocyty

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.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) jest jednym z najczęstszych schorzeń wątroby wśród osób z krajów wysokorozwiniętych. Szacuje się, że na tą chorobę cierpi obecnie ponad miliard osób na świecie. Przejawem NAFLD jest nadmierna akumulacja triglicerydów w obrębie hepatocytów, co u części pacjentów prowadzi do rozwoju chronicznego stanu zapalnego w wątrobie, a następnie zwłóknienia i marskości wątroby. Gen ZC3H12A, koduje białko MCPIP1, które hamuje rozwój stanu zapalnego. Badania naszego zespołu dowiodły również, iż MCPIP1 zmniejsza ilość tłuszczu, który jest gromadzony w adipocytach (czyli w tkance tłuszczowej). Z tego względu, naszym zdaniem, zasadnie jest sprawdzenie, czy MCPIP1 wpływa na tłuszczu, m. in. triglicerydów, które są magazynowane w hepatocytach w trakcie rozwoju NAFLD.

Celem projektu jest określenie funkcji białka MCPIP1 w funkcjonowaniu hepatocytów w trakcie przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Wykorzystane zostaną trzy grupy zwierząt: 1) myszy kontrolne; 2) myszy pozbawione białka MCPIP1 w hepatocytach oraz 3) myszy pozbawione ekspresji białka MCPIP1 w leukocytach linii mieloidalnej. Do indukcji NAFLD u myszy wykorzystamy paszę wysokotłuszczową (HFD, ang. high fat diet, 60% kcal pochodzących z tłuszczu) podawaną bez ograniczeń przez okres 2 lub 12 tygodni. Jest to powszechnie stosowany model NAFLD, który odzwierciedla przebieg tej choroby u ludzi. Zwierzęta kontrolne będą otrzymywać paszę kontrolną zawierającą 10% kcal pochodzących z tłuszczu (AIN).

Po zakończeniu podawania paszy, myszy zostaną poddane eutanazji w celu izolacji hepatocytów.

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

Gatunek: Mysz domowa (*Mus musculus*)

Liczba zwierząt: 180

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

**Zastąpienie** - Ze względu na charakter doświadczenia, które ma na celu pomiar rozwoju zmian zachodzących w mysich hepatocytach w trakcie rozwoju NAFLD nie ma możliwości zastąpienia badaniami in vitro opisanych procedur. Żadna metoda laboratoryjna nie odda w pełni tego procesu chorobotwórczego, w którym biorą udział, oprócz komórek wątroby (hepatocyty, komórki gwiazdziste, komórki Kupfera, komórki śródbłónka, makrofagi wątrobowe, komórki NK, komórki progenitorowe) również adipocyty czy leukocyty z krwi. Badania in vitro NAFLD, w których stymulowane kwasami tłuszczowymi są nieśmiertelne linie komórkowe wywodzące się z hepatocytów, nie odzwierciedlają prawidłowo mechanizmów rozwoju stłuszczenia wątroby. Dlatego tak ważne jest opracowywanie modeli in vivo, które pozwolą lepiej zrozumieć procesy fizjologiczne jak i patofizjologiczne zachodzące w wątrobie. Najlepszym modelem w tym przypadku jest mysz, której wątroba zarówno w budowie jak i fizjologii odpowiada ludzkiej wątrobie. Wykorzystanie zwierząt bezkręgowych nie jest możliwe,

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

ponieważ ich organizm jest znacząco odmienny od organizmu ssaków. W związku z tym, zastąpienie zwierząt kręgowych w poniższym projekcie zwierzętami bezkręgowymi nie jest możliwe.

**Ograniczenie** - Liczebność grup została zminimalizowana do 15 osobników na grupę poprzez zmniejszenie zmienności w ich obrębie. Wszystkie zwierzęta będą pochodziły z hodowli wsobnej, dzięki czemu ograniczymy zmienność genetyczną. Użyta liczba zwierząt pozwoli nam na uzyskanie zdecydowanie bardziej wiarygodnych wyników.

**Udoskonalenie** - Zwierzętom zostanie zapewniony odpowiedni czas na aklimatyzację, a także stabilne środowisko (wilgotność, temperatura, odpowiednia pasza). W trakcie trwania eksperymentu zwierzęta nie powinny być narażone na dodatkowy dystres, ponieważ wymiana paszy eksperymentalnej będzie wykonywana tak jak w przypadku normalnie wykorzystywanej paszy hodowlanej. W pojedynczej klatce hodowanych będzie 5 osobników by uniknąć długotrwałego dystresu związanego z możliwym przegęszczeniem.

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.