

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Analiza wpływu białka MCPIP1 na rozwój pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u myszy – terapeutyczne zastosowanie dostępnych obecnie leków.”

2. Czas trwania projektu 3,5 roku

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) wątroba, pierwotne zapalenie dróg żółciowych, 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.

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. Primary biliary cholangitis) jest chroniczną chorobą wątroby, która jest rezultatem stopniowo postępującego niszczenia wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Progresja tej choroby prowadzi do rozwoju zwłóknienia, cholestazy, a u niektórych osób – marskości wątroby. Białko MCPIP1 degraduje transkrypty białek zaangażowanych m. in. w procesy zapalne. Nasze wstępne badania wykazały, że myszy bez białka MCPIP1 w komórkach wątroby (Mcpip1^{HepKO}), charakteryzują się rozwojem PBC. Na podstawie uzyskanych przez nas wyników wstępnych postulujemy, iż białko MCPIP1 jest inhibitorem rozwoju PBC. Myszy Mcpip1^{HepKO} mogą również posłużyć jako nowy model do badania tej choroby występującej u ludzi. Co istotne, nie stwierdziliśmy objawów choroby u myszy kontrolnych (Mcpip1^{fl/fl}).

Celem projektu jest określenie czy wykorzystanie obecnie dostępnych leków lub probiotyków pozwoli na zahamowanie rozwoju PBC u myszy Mcpip1^{HepKO}. Wykorzystane zostaną myszy kontrolne Mcpip1^{fl/fl}, oraz Mcpip1^{HepKO}, a do ich leczenia zostaną zastosowane leki podawane obecnie pacjentom z PBC: kwas ursodeoksycholowy, kwas obetycholowy, lub probiotyk. Zwierzęta kontrolne będą otrzymywać sól fizjologiczną. Po zakończeniu eksperymentu, myszy zostaną poddane eutanazji w celu

izolacji wątroby, osocza i jelit do dalszych badań. Realizacja projektu pozwoli na przetestowanie możliwości terapeutycznych PBC w nowym, zwierzęcym modelu tej choroby. Określimy, czy da się zahamować rozwój PBC, co może mieć korzystny wpływ na leczenie pacjentów z tą chorobą.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Gatunek: Mysz domowa (*Mus musculus*), Liczba zwierząt: 100

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie - Ze względu na charakter doświadczenia, które ma na celu określenie czy zastosowanie leków i/lub probiotyków złagodzi przebieg pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u myszy Mcpip1^{HepKO} nie ma możliwości zastąpienia badaniami *in vitro* opisanych procedur. Żadna metoda laboratoryjna nie odda w pełni tego procesu chorobotwórczego, w którym biorą udział różne rodzaje komórek wątroby (m. in. hepatocyty, cholangiocyty, komórki gwiaździste, komórki Kupfera, komórki śródbłonna, makrofagi wątrobowe). Badania *in vitro* pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, nie odzwierciedlają prawidłowo mechanizmów rozwoju tej choroby. 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, 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 10 osobników na grupę poprzez zmniejszenie zmienności w ich obrębie. Wszystkie zwierzęta będą pochodziły z hodowli wsobnej, dzięki czemu zostanie ograniczona zmienność genetyczną. Użyta liczba zwierząt pozwoli na uzyskanie rzetelnych wyników statystycznych. Ponadto ta liczba pozwoli na bardzo szerokie i liczne analizy molekularne i biochemiczne, które zostaną przeprowadzone po pobraniu szeregu organów od danego zwierzęcia.

Udoskonalenie - Zwierzętom zostanie zapewniony odpowiedni czas na aklimatyzację, a także stabilne środowisko (wilgotność, temperatura, odpowiednia pasza). W trakcie trwania eksperymentu zwierzęta nie będą narażone na długotrwały dystres. Dzięki wykorzystaniu całej tkanki wątroby, będzie można wykonać wiele analiz z materiału pobranego od jednego zwierzęcia - wykonane będą analizy ekspresji genów, poziomu białek a także barwienia histologiczne.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.