

## **Choroby rozwijające się spontanicznie u starzejących się myszy laboratoryjnych**

### ***Dlaczego istotny jest dobór odpowiedniego szczepu myszy w badaniach nad starzeniem***

Większość doświadczeń u myszy przeprowadza się na dorosłych, ale młodych osobnikach, czyli zwierzętach 2-6 miesięcznych. Niektóre badania wymagają jednak pracy na osobnikach starych (u myszy zwykle przyjmuje się, że są to zwierzęta w wieku powyżej 18 miesięcy) lub starzejących się. Należy wziąć pod uwagę, że u myszy takich mogą pojawiać się spontaniczne schorzenia, w tym choroby zwyrodnieniowe i nowotworowe, które przez pewien czas mogą nie dawać objawów klinicznych. Zwykle typowe choroby związane z wiekiem, pojawiają się już u zwierząt w wieku 12 miesięcy, a stają się częstsze u zwierząt 18-20 miesięcznych. Warto również pamiętać, że z wiekiem zmienia się zachowanie zwierząt – np. u myszy C57BL/6J obniża się aktywność lokomotoryczna i eksploracja nowego środowiska oraz słabną zachowania socjalne, zmniejsza się wrażliwość na bodźce słuchowe, osłabia się zapamiętywanie bodźców lękowych, zdolność uczenia się i orientacja przestrzenna. Zmienia się również poziom agresji. Zmiany w zachowaniu mogą pojawiać się już u zwierząt czteromiesięcznych w porównaniu do zwierząt 2-3 miesięcznych i nasilają się z wiekiem. Czynniki te powinny być brane pod uwagę również przy planowaniu doświadczeń związanych z testami behawioralnymi.

Poszczególne szczepy myszy laboratoryjnych typu dzikiego (bez wprowadzonych celowo modyfikacji genetycznych polegających na inaktywacji genu lub ekspresji transgeny) mogą wykazywać odmienną podatność na różne choroby. Na podatność może mieć także wpływ płeć zwierzęcia. Ryzyko rozwoju spontanicznych schorzeń powinno być brane pod uwagę przy decyzji o pracy na zwierzętach starych oraz przy planowaniu doświadczenia, by uniknąć konieczności wykluczania niektórych próbek z analizy w przypadku stwierdzenia zmian chorobowych w trakcie sekcji. Informacja o tym jest także istotna przy interpretacji wyników doświadczeń – obserwowane zmiany mogą nie być efektem procedur doświadczalnych, lecz wynikać z naturalnego starzenia się myszy. Ponieważ choroby nie pojawiają się u wszystkich osobników, typowa liczebność grupy kontrolnej może być niewystarczająca do wykazania niespecyficzności obserwowanych zmian. Warto też rozważyć, że w badaniach nad starzeniem wykorzystywanie szczepów myszy krótko żyjących może nie być pożądane, gdyż szczepy te często wykazują nietypową, zwiększoną wrażliwość na karcinogenezę czy zaburzenia metaboliczne lub immunologiczne, nie mające odpowiednika u fizjologicznie starzejących się ludzi. Dlatego myszy długo żyjące (takie jak np. szczep C57BL/6) mogą być bardziej przydatne. Warto również pamiętać (np. przy badaniach osteoporozy), że samice myszy nie przechodzą menopauzy, choć nieregularności w cyklach rozpoczynają się u nich między 8 a 12 miesiącem życia (np. u C57BL/6). Poziom estrogenów jest jednak utrzymywany.

### ***Skąd biorą się rozbieżności w informacjach dotyczących długości życia i przebiegu starzenia różnych szczepów myszy***

Wiele prac publikowanych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat opisuje schorzenia typowe dla starzejących się myszy różnych szczepów. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zmiany chorobowe mogą bardzo zależeć od warunków panujących w zwierzętarni (zwłaszcza potencjalnej obecności patogenów) i kontroli genetycznej szczepu. Różnice w stosunku do wcześniej opisywanych zmian (z reguły wcześniejsze badania zwracają uwagę na większą częstość zmian patologicznych związanych z wiekiem) wynikają między innymi z uznania

*Helicobacter hepaticus* oraz *Klebsiella oxytoca* za patogeny i dążenia do ich eliminacji z kolonii (ma to znaczenie zwłaszcza dla szczepów niosących mutację w genie *Tlr4*). Na przykład eliminacja z kolonii mysiego wirusa nowotworu gruczołu sutkowego (MMTV) znacząco zmniejsza częstość występowania nowotworów gruczołu piersiowego u starzejących się myszy C3H. Przedstawione poniżej informacje należy więc traktować jedynie jako przybliżenie tematu, wymagające sprawdzenia szczegółów w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym bezpośrednio danego szczepu i warunków utrzymywania zwierząt.

**Dobrym źródłem aktualizowanych informacji mogą być np.**

- \* Mouse Strain Database  
(<https://www.jax.org/strain>)
- \* Mouse Tumor Biology Database  
(<http://tumor.informatics.jax.org>)
- \* Mouse Phenome Database  
(<http://phenome.jax.org>)
- \* Pathbase  
(<http://www.pathbase.net>)
- \* Biology of Laboratory Mouse  
([www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame26.shtml](http://www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame26.shtml))  
([www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame27.shtml](http://www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame27.shtml))  
([www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame29.shtml](http://www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame29.shtml))

## **Choroby nienowotworowe rozwijające się spontanicznie u starzejących się myszy**

### **Amyloidoza (skrobawica, ang. amyloidosis)**

Skrobawica powodowana jest odkładaniem się w tkankach amyloidu, czyli białka włóknikowego. Amyloid nie jest określeniem biochemicznym (może powstawać z różnych białek), lecz opisem formy odkładania się białka. Złogi amyloidu mogą tworzyć się między innymi z lekkich łańcuchów immunoglobulin, białka SAA produkowanego przez wątrobę jako jedno z białek ostrej fazy, transferyny (zwłaszcza w sercu), natriuretyny (w sercu),  $\beta$ -2-mikroglobuliny, białka APP (w mózgu), kalcytoniny (w tarczycy), czy amyliny (w trzustce). Złogi amyloidu w tkankach lokalizują się głównie w przestrzeni pozakomórkowej, upośledzając funkcjonowanie narządów i prowadząc do ich niewydolności. W ścianach naczyń mogą zmieniać ich przepuszczalność, a w kłębuszkach nerkowych mogą prowadzić do białkomoczu.

Zmiany mogą dotyczyć jednego narządu lub mieć charakter uogólniony. Złogi najczęściej obecne są w śledzionie i wątrobie, ale również w żołądku, ścianie jelita, sercu, nerkach, tarczycy, przytarczycach, nadnerczach, gruczołach ślinowych i jajnikach. Mogą im towarzyszyć zmiany skórne związane z reakcją zapalną.

Amyloidoza jest chorobą wieloczynnikową, często związaną z zaburzeniami funkcji układu odpornościowego. Może być wynikiem przewlekłych infekcji lub przewlekłego zapalenia. Może mieć charakter pierwotny (rozwija się samoistnie) lub wtórny (kiedy współwystępuje z przewlekłymi chorobami zakaźnymi lub chorobami zapalnymi).

Jest stosunkowo częsta u myszy, a jej częstość wzrasta znacząco z wiekiem (złogi amyloidu wykrywa się np. u ponad 50% myszy A/J w wieku powyżej 18 miesięcy). Są też istotne różnice międzyszczepowe w podatności na rozwój amyloidozy.

***Szczepy bardziej podatne to:***

- \* C57BL/6 (zwłaszcza samce, ale u zwierząt utrzymywanych w warunkach SPF częstość zachorowań może być niska)
- \* CBA/J
- \* Swiss CD-1

***Szczepy mniej podatne to:***

- \* A/J
- \* BALB/c (przynajmniej u zwierząt utrzymywanych w warunkach SPF)
- \* C3H
- \* DBA/2

**Atrofia jajników (ang. *ovarian atrophy*)**

Atroficzne jajniki są mniejsze niż normalne, z mniejszą liczbą pęcherzyków jajnikowych, a zwłaszcza ciałek żółtych. W jajnikach mogą pojawiać się pojedyncze lub mnogie torbiele oraz zesklenia i zwłóknienia.

Atrofia jajników związana z wiekiem może być modyfikowana przez wiele czynników. Może też prowadzić do zmian morfologicznych pochwy i macicy. Przy zaburzeniach produkcji hormonów i braku ciałek żółtych może dochodzić do rogowacenia, a przy zbyt dużej liczbie ciałek żółtych do śluzowacenia pochwy.

Częstość atrofii jajników jest prawdopodobnie niedoszacowywana u starych myszy. W rzeczywistości jest to schorzenie powszechne i może w niektórych koloniach występować nawet u wszystkich samic, które osiągnęły wiek 18 miesięcy.

***Szczepy bardziej podatne to:***

- \* C57BL/6 (także zwierzęt utrzymywanych w warunkach w SPF).

**Atrofia jąder (ang. *testicular atrophy*)**

Atroficzne jądra są mniejsze od normalnych, zawierają też mniejszą liczbę spermatogoniów. Atrofia może prowadzić do obniżenia czynności dokrewnej, czyli obniżenia produkcji testosteronu. Zmianom atroficznym w jądrach może towarzyszyć zwłóknienie i mineralizacja innych tkanek.

Wielkość jąder jest zwykle zbliżona u samców w wieku 2-6 miesięcy. Atrofię stwierdza się natomiast u zwierząt starszych – może dotyczyć około połowy samców rocznych i większości samców dwuletnich. Obniża się przy tym poziom testosteronu we krwi. Wskazuje to również, że z wiekiem u części samców może ustawać spermatogeneza. Atrofia jąder występuje z różną częstością w różnych koloniach, ale jej pojawianie się zawsze nasila się z wiekiem.

***Szczepy bardziej podatne to:***

- \* BALB/c
- \* CBA
- \* C57BL/6

### **Dysplazja zębiny siekaczy** (ang. *dental dysplasia of incisor teeth*)

Z wiekiem może dochodzić do przerostu lub wadliwego formowania się zębiny siekaczy u myszy. Ze względu na trudności z gryzieniem pokarmu, zmiany te mogą znacząco obniżać komfort życia i stan zdrowia zwierząt. Dysplazji zębiny często towarzyszą stany zapalne przyzębia.

Wydaje się też, że dysplazja zębiny może rozwijać się zwłaszcza u zwierząt z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Częstość występowania może być różna w różnych koloniach. Dysplazję zębiny siekaczy stwierdzano np. u 3% samic i 9% samców myszy Swiss CD-1 w wieku 18 miesięcy.

### **Dystrofia mięśniowa** (ang. *muscular dystrophy*)

Z wiekiem może dochodzić u myszy do osłabienia mięśni i zmniejszenia ich masy, czemu towarzyszą zmiany dystroficzne. Polegają one na stopniowym zwiększaniu się liczby nekrotycznych i regenerujących włókien mięśniowych, czemu towarzyszy nasilony naciek leukocytarny. Włókna mięśniowe stają się bardziej heterogenne, o zmiennej wielkości, często hipertroficzne.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* A/J (ze względu na stosunkowo częste spontaniczne mutacje w genie *Dysf*)
- \* SJL/J (ze względu na stosunkowo częste spontaniczne mutacje w genie *Dysf*)

### **Hiperplazja nabłonka prostaty** (ang. *prostate epithelial hyperplasia*)

U starzejących się samców może dochodzić do ogniskowej atrofii prostaty i zmniejszania liczby gruczołów cewkowo-pęcherzykowych, któremu często towarzyszy atypia nabłonka, z silnym lokalnym rozrostem komórek nabłonkowych i komórek podścieliska. Jednocześnie część gruczołów cewkowo-pęcherzykowych pozostaje normalna nawet u starych osobników. Komórki podścieliska przylegające do komórek nabłonkowych u starzejących się zwierząt mogą mieć nietypowe ułożenie, tworząc guzki w obrębie macierzy międzykomórkowej. Obecne są też nacieki komórek zapalnych, głównie limfocytów i makrofagów, w przestrzeniach międzycewkowych. Charakterystyczną zmianą w architekturze prostaty starzejących się myszy jest zwłóknienie, czyli gromadzenie się złogów kolagenu w macierzy międzykomórkowej. Może to prowadzić do indukcji stresu oksydacyjnego w tkance.

### **Hiperplazja nadnerczy** (ang. *adrenal hyperplasia*)

Nadmierny rozrost komórek nadnerczy powoduje zwykle powiększenie objętości gruczołu, ale może też prowadzić do nadczynności i związanych z tym zaburzeń hormonalnych. Częstość zmian zwiększa się z wiekiem.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* A/J (zwłaszcza samice, prawie wszystkie zwierzęta w wieku 13-15 miesięcy wykazują zmiany rozrostowe)
- \* BALB/c (obie płcie, prawie wszystkie zwierzęta w wieku 13-15 miesięcy wykazują zmiany rozrostowe, choć mogą być znaczne różnice między koloniami),

- \* C3H (obie płcie, prawie wszystkie zwierzęta w wieku 13-15 miesięcy wykazują zmiany rozrostowe)
- \* C57BL/6J (zwłaszcza samice, ok. 80% samic w wieku 13-15 miesięcy wykazuje zmiany rozrostowe)
- \* DBA (zwłaszcza samice, prawie wszystkie w wieku 13-15 miesięcy wykazują zmiany rozrostowe)

### **Hiperplazja przysadki mózgowej (ang. *pituitary hyperplasia*)**

Rozrost komórek przysadki może dotyczyć zarówno płata przedniego jak i tylnego. Może prowadzić do powiększenia narządu, ale przede wszystkim do zaburzeń hormonalnych, wynikających z nadczynności komórek gruczołowych. Częstość zaburzeń zwiększa się z wiekiem. Częściej chorują samice, a zmianom w przysadce mogą towarzyszyć przerosty gruczołu sutkowego.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* FVB/N (zwłaszcza samice, w wieku 18-23 miesięcy około 50% samic wykazuje zmiany rozrostowe w przysadce)

### **Melanoza (czerniaczka, ang. *melanosis*)**

Melanoza to zmiany w pigmentacji narządów, wynikające z nagromadzenia w błonie śluzowej melaniny lub lipofuscyny i innych ceroidów gromadzących się w lizosomach starzejących się komórek. Złogi takie zawierają produkty peroksydacji lipidów oraz jony metali. Komórki zawierające barwniki mogą być np. melanocytami lub obciążonymi lipofuscyną makrofagami. U myszy występują między innymi na oponach mózgowych, jajnikach, nadnerczach, śledzionie i przytarczycach. Z reguły przebarwienia nie pociągają za sobą poważniejszych zmian chorobowych.

### **Wapnienie dystroficzne (kalcynoza dystroficzna, ang. *dystrophic calcinosis*)**

Wytrącanie się wapnia w tkankach starzejących się zwierząt jest częste. Polega na odkładaniu się fosforanu wapnia w formie apatytu albo wewnątrzkomórkowo albo zewnątrzkomórkowo. Mogą to być lokalne zwapnienia tkanek zmienionych patologicznie, obumierających lub martwiczych. Wapnienie dystroficzne nie zależy od poziomu wapnia we krwi, ani od zaburzeń metabolizmu wapnia. Często lokalizacją wapniem są ściany tętnic zmienionych miażdżycowo, wapnieć mogą również zastawki serca. Drobne zwapnienia występują też w niektórych guzach nowotworowych. Obszary zwapniałe mogą być widoczne gołym okiem, natomiast dobrze widoczne są na preparatach histologicznych.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* BALB/c (zwłaszcza samce, zwykle rozwój wapnienia rozpoczyna się u zwierząt 3-4 miesięcznych, a zmiany często stwierdza się w nasierdziu)
- \* C3H (zwłaszcza samice)
- \* CBA (tak samice jak samce)
- \* DBA (zwapnienie obserwowane jest nawet u 90% rocznych zwierząt)

### **Kardiomiopatia** (ang. *cardiomyopathy*)

Kardiomiopatie to dysfunkcje mięśnia sercowego wynikające z pierwotnych zaburzeń aktywności kardiomiocytów. Powiększenie mięśnia sercowego u starzejących się myszy jest wynikiem hipertrofii kardiomiocytów. Typowa dla starzejących się zwierząt jest degeneracja, a nawet nekroza kardiomiocytów oraz nasilenie syntezy kolagenu i bliznowacenie, któremu towarzyszą nacieki zapalne, zlokalizowane zwłaszcza w pobliżu naczyń. Kardiomiopatii może towarzyszyć mineralizacja tętnic.

#### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* BALB/c
- \* C3H
- \* DBA (zwykle kardiomiopatii towarzyszy silny naciek zapalny)

#### ***Szczepy mniej podatne*** to:

\* C57BL/6 (dysfunkcje skurczowe lewej komory serca pojawiają się u samców głównie między 15 a 18 miesiącem życia, naciek zapalny jest zwykle niewielki)

### **Kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc** (ang. *acidophilic macrophage pneumonia*).

W płucach gromadzą się makrofagi i granulocyty o kwasochłonnej cytoplazmie, często obładowane krystaloidami. Nacieki prowadzą do zagęszczenia tkanki płucnej, albo lokalnego albo obejmującego cały płat płuca. Krystaloidy znajdowane są zarówno wewnątrzkomórkowo jak i pozakomórkowo i mogą powodować szkliwienie płuc. Schorzenie może być subkliniczne, ale może też prowadzić do śmierci zwierząt, zwłaszcza szczepów 129, C57BL/6 i niektórych myszy Swiss. Może występować wraz z innymi chorobami.

Nawet przy braku objawów klinicznych kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc może wpływać na wyniki badań związanych z układem oddechowym (np. indukcja astmy czy infekcje doświadczalne). Choroba występuje częściej u samic niż u samców, a jej częstość zwiększa się z wiekiem zwierząt. Są też różnice międzyszczepowe w podatności na rozwój schorzenia.

#### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* 129
- \* C57BL/6

#### ***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* BALB/c
- \* CBA

### **Łysienie** (ang. *alopecia*):

Łysienie jest dość częste u starzejących się myszy. Widoczne jest zwykle głównie na głowie, ale może mieć charakter łysienia plackowatego, z obszarami pozbawionymi włosów rozmieszczonymi na całym ciele. Utrata włosów może być związana jest z reakcją zapalną, bez towarzyszącego bliznowacenia. Zwykle zachodzi intensywniej w okresie zimowym niż letnim. Może też być pierwszym widocznym objawem chorobowym. U starzejących się myszy łysieniu mogą towarzyszyć zmiany skórne, w ciężkich przypadkach nawet

owrzodzenia. Są też różnice międzyszczepowe w podatności na rozwój spontanicznego łysienia.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* C3H (zwłaszcza samice, po 5 miesiącu życia)
- \* C57BL/6 (w mniejszym stopniu niż C3H, częstość zmniejsza się również przy zastosowaniu diety bogatotłuszczowej)

**Szczepy mniej podatne** to:

- \* CBA

### **Nefropatia przewlekła** (ang. *chronic nephropathy*)

Nefropatie, czyli zaburzenia funkcji nerek mogą dotyczyć wszystkich elementów struktury narządu: kłębuszków, cewek, podścieliska i naczyń. Towarzyszą temu zaburzenia funkcji wydalniczej oraz wewnątrzwydzielniczej. Uszkodzenia kłębuszków mogą rozwijać się np. na tle zaburzeń immunologicznych, podczas gdy zmiany w cewkach i podścielisku mogą być częściej wywoływane przez czynniki infekcyjne. Zmiany w jednej strukturze mogą pociągać za sobą zmiany wtórne w pozostałych częściach narządu.

Nefropatie, które mogą manifestować się zmianą koloru lub kształtu nerek, są stosunkowo częste u starzejących się myszy. U samców może im towarzyszyć niedrożność cewki moczowej. Przewlekła niewydolność nerek, może się wiązać z amyloidozą lub mineralizacją tkanek.

Nerki mogą funkcjonować wystarczająco skutecznie mimo rozwijającej się nefropatii, niemniej nawet subkliniczna dysfunkcja może nasilać objawy kliniczne innych zaburzeń i wpływać na wyniki prowadzonych badań.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* 129 (nefropatii często z towarzyszy mineralizacja tkanek)
- \* C57BL/6 (nefropatia może być stwierdzana nawet u wszystkich osobników w niektórych koloniach)
- \* Swiss CD-1 (zwłaszcza samice, u których rozwija się kłębuszkowe zapalenie nerek lub stwardnienie kłębuszków ze szkliwiejącym zapaleniem nerek)

### **Osteoporoza** (zrzesotnienie kości, ang. *osteoporosis*)

Osteoporoza jest następstwem zmniejszenia ogólnej masy kości, z zaznaczoną porowatością, spadkiem poziomu mineralizacji i wynikającą stąd zwiększoną podatnością na złamania. Jest skutkiem zmian w funkcji osteoblastów (produkujących kość) i osteoklastów (resorbujących kość).

Objawy osteoporozy nasilają się z wiekiem, choć ze względu na brak typowej menopauzy, nie obserwuje się u samic myszy znaczącego nasilenia objawów osteoporozy związanego ze zmianami w poziomie estrogenów.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* C57BL/6 (zwierzęta starzejące się)

### **Osteoartroza** (zapalenie kości i stawów, ang. *osteoarthritis*)

Zapalenie kości i stawów jest postępującym, zwyrodnieniowym procesem niszczenia chrząstki stawowej i leżącej pod nią kości. Może dotyczyć wielu stawów u tego samego zwierzęcia. Zapaleniu może towarzyszyć ból i zmniejszenie ruchomości stawów.

Częstość schorzenia zwiększa się z wiekiem. Jego występowanie może być niedoszacowywane w koloniach myszy.

**Szczepy bardziej podatne** to:

\* C57BL/6 (zwierzęta starzejące się)

### **Reumatoidalne zapalenie stawów** (gośćcowe zapalenie stawów, ang. *rheumatoid arthritis*)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest układową chorobą zapalną, obejmującą szereg narządów, choć zmiany w stawach są najsilniej zaznaczone. Częstość zachorowań zwiększa się z wiekiem. Procesy zapalne w obrębie stawów są bolesne, z czasem prowadzą do zniszczenia chrząstki i unieruchomienia stawu.

**Szczepy bardziej podatne** to:

\* DBA/1

### **Tauopatie** (ang. *tauopathy*)

U starzejących się myszy może dochodzić do gromadzenia się białka tau w neuronach. Białko to jest charakterystyczne dla komórek nerwowych i wiąże się z mikrotubulami cytoszkieletu. Ma duże znaczenie np. przy prawidłowym formowaniu się aksonów. Powstawanie złogów białka może u myszy prowadzić do zmian neurodegeneracyjnych. Zwykle zmiany zlokalizowane są najpierw w korze śródmózgowej, powiązanej z hipokampem, potem rozprzestrzeniają się na inne obszary.

**Szczepy bardziej podatne** to:

\* C57BL/6 (zmiany stwierdza się zwłaszcza w hipokampie już u osobników w wieku 6 miesięcy).

**Szczepy mniej podatne** to:

\* BALB/cJ

\* DBA/2J

### **Utrata słuchu** (ang. *hearing loss*)

Utrata lub osłabienie słuchu jest dość częste u starzejących się myszy różnych szczepów. Na ryzyko utraty słuchu wpływają czynniki genetyczne, ale również środowiskowe, zwłaszcza narażenie zwierząt na hałas. Ryzyko zwiększa się również u zwierząt, które przeszły zapalenie ucha środkowego.

**Szczepy bardziej podatne** to:

\* 129 (utrata słuchu związana z mutacją w genie *Cdh23*)



- \* A/J (już w wieku 3-5 miesięcy, utrata słuchu związana z mutacją w genie *Cdh23*)
- \* BALB/cJ (zwłaszcza po 10 miesiącu życia, utrata słuchu nie ma związku z genem *Cdh23*)
- \* C3H (ze względu na podatność na zapalenie ucha środkowego)
- \* DBA1 (utrata słuchu związana z mutacją w genie *Cdh23*),
- \* DBA2 (już w wieku 3 miesięcy, utrata słuchu związana z mutacjami między innymi w genie *Cdh23* i *Ahl8*),
- \* C57BL/6J (zwłaszcza w odpowiedzi na hałas, utrata słuchu związana z mutacją w genie *Cdh23*),

**Szczepy mniej podatne to:**

- \* CBA

**Utrata wzroku (ang. *vision loss*)**

Utrata lub osłabienie wzroku jest częste u starzejących się myszy różnych szczepów, choć przyczyny mogą być różnorodne. Zaćma starcza jest stosunkowo rzadka, ale ryzyko zaćmy wzrasta w wyniku podawania niektórych anestetyków lub ekspozycji na zimno. Niektóre leki i anestetyki mogą też wpływać na współczynnik refrakcji soczewki. Zaćma wywoływana lekami lub ekspozycją na zimno może być jednak stanem przejściowym. Częściej dochodzi natomiast do zmętnienia rogówki lub do degeneracji siatkówki.

Zmiany te mogą wpływać na wyniki oceny widzenia w doświadczeniach z wykorzystaniem metod elektroencefalograficznych.

**Szczepy bardziej podatne to:**

- \* BALB/c (spontaniczne zmętnienie rogówki u ok. 10% zwierząt)
- \* C3H (zmętnienie rogówki, osłabienie wzroku wynika też z mutacji w genie *Pde6b*)
- \* C57Bl/6N (po osiągnięciu wieku około 8 miesięcy u zwierząt rozwija się łagodna forma degeneracji siatkówki ze względu na mutację w genie *Crb1*).
- \* DBA/2J (zmętnienie i mineralizacja rogówki z możliwymi owrzodzeniami, jaskra, zmiany w pigmentacji tęczówki wynikające z mutacji w genie *Gpnmb* i atrofia tęczówki wynikająca z mutacji w genie *Tyrp1*)
- \* FVB/N (wczesna degeneracja siatkówki związana z mutacją w genie *Pde6b*)
- \* SJL/J (zaćma, wczesna degeneracja siatkówki związana z mutacją w genie *Pde6b*)
- \* Swiss CD-1 (zaćma u około 25% zwierząt w wieku 18 miesięcy)

**Wypadanie odbytnicy (ang. *rectal prolapse*)**

Jest łatwe do zauważenia i stosunkowo częste u myszy, zwłaszcza starzejących się (głównie ze względu na osłabienie mięśni obręczy miednicznej). Duża podatność myszy na wypadanie odbytnicy jest cechą gatunkową. Odbytnica myszy jest bardzo krótka i podtrzymywana przez niewielkie ilości tkanki łącznej. Częstość występowania może zależeć od warunków środowiskowych i jest mniejsza jeśli zwierzęta utrzymywane są w systemie SPF.

Ryzyko wypadania odbytnicy jest zwiększone w przypadku stanu zapalnego spowodowanego np. zakażeniem *Citrobacter rodentium* i *Helicobacter* sp. lub w obecności owsików. Ryzyko jest też większe u zwierząt otyłych i u ciężarnych samic. W przypadku wypadnięcia odbytnicy może dochodzić do owrzodzeń tkanki i powstawania obszarów martwiczych. Zwiększa się też ryzyko zakażeń ogólnoustrojowych.

### **Zapalenie brzegów powiek i spojówek (ang. *blepharoconjunctivitis*)**

Stany zapalne okolic oczu u myszy są częste i mogą wynikać z uszkodzeń mechanicznych – zapylenia lub podwyższonego stężenia amoniaku w klatkach. Stąd duże znaczenie przy ocenie ryzyka zachorowania mają warunki utrzymywania zwierząt. Zapalenie objawia się zaczerwienieniem spojówek oraz zaczerwienieniem i opuchnięciem brzegów powiek. Może temu towarzyszyć złuszczeniem się naskórka, a nawet rozwój owrzodzeń. Zmiany są częstsze u starzejących się zwierząt i mogą być pogłębiane przez zaburzenia funkcji gruczołów łzowych, bardzo częste u starych myszy.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* 129/J (około 50% zwierząt może rozwijać zapalenie już w wieku 20 tygodni)
- \* BALB/c

### **Zapalenie naczyń (ang. *vasculitis*)**

Zapalenia naczyń to bardzo zróżnicowana grupa chorób o różnej etiopatogenezie i różnym obrazie klinicznym, który zależy głównie od typu, lokalizacji i średnicy zajętego naczynia. Zapalenia mogą mieć podłoże infekcyjne lub immunologiczne. Ściana naczyń może być uszkodzana przez wytrącające się kompleksy immunologiczne.

U myszy dość częste jest zapalenie tętnic (ang. *arteritis*), będące chorobą o podłożu autoimmunologicznym, zbliżoną do guzkowego zapalenia tętnic u ludzi, a objawiającą się martwiczym zapaleniem średnich i małych tętnic, mogącym prowadzić do powstawania zwłóknień w ścianach naczyń. Zapaleniu tętnic może towarzyszyć nadciśnienie.

U chorych myszy naczynia otoczone są naciekiem leukocytarnym, złożonym głównie z limfocytów, widoczna jest też zwykle hipertrofia mięśniówki naczyń. Zmiany związane z zapaleniem naczyń u myszy mogą być widoczne w różnych narządach, między innymi w sercu, trzustce, krezce jelita, śledzionie, czy pęcherzu moczowym. Nasilają się z wiekiem i mogą prowadzić do śmierci zwierzęcia.

### **Zwyrodnienie szkliste tkanek (ang. *hyalinosis*)**

W wielu chorobach, zarówno wewnątrzkomórkowo jak zewnątrzkomórkowo odkładają się homogenne, eozynochłonne masy białkowe, wyglądające szklisto, stąd określane jako ciała szkliste lub tkanki zeszkliwiałe. Złogi te mogą zawierać różne typy białek i dlatego termin "szkliwienie" nie ma znaczenia biochemicznego.

Zwyrodnienie szkliste może też być związane z gromadzeniem się w tkankach makrofagów i granulocytów obciążonych krystaloidami. Może rozwijać się w różnych narządach, między innymi w szpiku kostnym, żołądku, płucach, sercu, wątrobie, pęcherzyku żółciowym czy śluzówce nosa.

**Szczepy bardziej podatne** to:

- \* 129 (szkliwienie wykrywa się zwłaszcza w układzie oddechowym, pokarmowym i pęcherzyku żółciowym)
- \* C57BL/6
- \* C3H
- \* DBA/2

***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* BALB/c
- \* CBA

### **Choroby nowotworowe rozwijające się spontanicznie u starzejących się myszy**

U starzejących się myszy mogą rozwijać się spontanicznie choroby nowotworowe. Ryzyko karcinogenezy może w dużym stopniu zależeć od warunków utrzymywania zwierząt, a zwłaszcza obecności w kolonii wirusów, takich jak MMTV. Guzy nowotworowe pojawiają się jednak również u zwierząt utrzymywanych w warunkach SPF, przy czym na ryzyko ich rozwoju w dużej mierze wpływa tło genetyczne danego szczepu.

Najczęstsze typy nowotworów rozwijających się u myszy to nowotwory gruczołu sutkowego (zwłaszcza u rozmnażających się samic), białaczki limfocytarne, nowotwory płuca, nowotwory wątroby (zwłaszcza u starzejących się samców) i mięsaki (zwłaszcza u zwierząt starych). Pozostałe nowotwory rozwijają się rzadko lub sporadycznie.

#### **Białaczki** (ang. *leukemias*)

Są dość częste u myszy, a ryzyko zachorowania rośnie istotnie z wiekiem zwierząt. Ich rozwój może być też indukowany przez wirusy. Nowotwory wywodzą się z komórek linii limfocytarnych lub mieloidalnych, stąd ich przebieg i objawy kliniczne są różnorodne. Typowe objawy białaczek to powiększenie węzłów chłonnych, grasicy i śledziony. Powiększona może być również wątroba i nerki.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* AKR
- \* C3H
- \* C57BL/6J
- \* C57L
- \* C58
- \* NZB
- \* PL
- \* SJL

***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* 129
- \* C57BR
- \* DBA/1
- \* FVB
- \* LP
- \* RIII

#### **Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe** (ang. *rhabdomyosarcoma*)

Samoistnie rozwijające się nowotwory są rzadkie, ale ich częstość jest zwiększona u starzejących się myszy niektórych szczepów. Komórki tworzące guzy mogą mieć różną morfologię i często nie wykazują cech komórek mięśniowych. Przerzutują do płuc.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

\* A/J (ale dopiero u osobników co najmniej 20 miesięcznych, bo jeszcze u zwierząt rocznych nowotwór ten jest rzadki)

\* BALB/c

***Szczepy mniej podatne*** to:

\* 129

\* AKR

\* BUB

\* C57BL/10

\* C57BL/6

\* C57BLKS

\* C57BR

\* C57L

\* CBA

\* DBA/2

\* FVB

\* KK

\* LP

\* NON

\* NZO

\* PL

\* SWR

**Nowotwory gruczołu Hardera** (ang. *Harderian gland tumors*)

Samoistnie powstające nowotwory gruczołów Hardera są rzadkie, ale regularnie opisywane. Zwykle mają charakter brodawczaków, z obszarami gruczolakowymi. Mogą przerzutować do węzłów chłonnych i płuc.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

\* 129

\* BALB/c

**Nowotwory gruczołu sutkowego** (ang. *mammary tumors*)

Są częstymi nowotworami u myszy, mogą też rozwijać się w odpowiedzi na infekcje wirusowe. Ze względu na położenie i rozległość gruczołów sutkowych u samic myszy, guzy mogą lokalizować się podskórnym na prawie całej powierzchni ciała. Guzy są zwykle owalne lub okrągłe, mogą zawierać wypełnione krwią cysty i obszary nekrotyczne. Mogą wywodzić się z komórek nabłonkowych, gruczolowych lub mezenchymalnych komórek podścieliska gruczołu sutkowego. Przerzutują najczęściej do płuc.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

\* A

\* C3H (w przypadku infekcji wirusem MMTV zachorowalność wynosi prawie 95% u samic w wieku powyżej 12 miesięcy)

\* CBA

- \* DBA/1 (zwłaszcza w przypadku infekcji wirusem MMTV)
- \* DBA/2 (zwłaszcza w przypadku infekcji wirusem MMTV)
- \* RIII
- \* Swiss CD-1

***Szczepy mniej podatne to:***

- \* AKR
- \* C57BL/6
- \* FVB
- \* NZO

**Nowotwory jajnika (ang. *ovarian tumors*)**

Samoistnie rozwijające się nowotwory jajnika są rzadkie u myszy, choć u niektórych szczepów ich częstość znacząco wzrasta u starzejących się samic.

Guzy mogą wywodzić się z komórek różnego typu, ale najczęściej są to gruczolaki pochodzenia nabłonkowego.

***Szczepy bardziej podatne to:***

- \* CE
- \* KK
- \* RIII
- \* SWR

***Szczepy mniej podatne to:***

- \* AKR
- \* BALB/c
- \* C57BL/6
- \* FVB
- \* NZB
- \* PL

**Nowotwory jąder (ang. *testicular tumors*)**

Samoistnie nowotwory śródmiąższowe jąder są rzadkie. Częściej rozwijają się zmiany rozrostowe i dysplazje, ale bez cech nowotworzenia.

Guzy tworzą zwykle żółtawą lub brązową masę dość homogennych komórek, z możliwym występowaniem cyst wypełnionych krwią. Przerzutują przede wszystkim do węzłów chłonnych.

***Szczepy bardziej podatne to:***

- \* CBA

***Szczepy mniej podatne to:***

- \* C57BL6/J
- \* FVB

### **Nowotwory macicy** (ang. *uterine tumors*)

Samoistnie nowotwory macicy są rzadkie. Najczęściej są mięsakami lub włókniakomięsakami, natomiast gruczolakoraki pojawiają się sporadycznie (choć były notowane w szczepie BALB/c). Jedynie sporadycznie pojawiają się też samoistne nowotwory szyjki macicy.

#### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* BALB/c (głównie gruczolakoraki w niektórych koloniach)
- \* KK

#### ***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* C3H
- \* CBA
- \* SWR

### **Nowotwory nadnerczy** (ang. *adrenal tumors*)

Samoistnie rozwijające się nowotwory nadnerczy są rzadkie. Gonadektomia może natomiast indukować ich rozwój. Guzy są zwykle silnie unaczynione, mogą zawierać syncytia. Mogą rozwijać się zarówno z części korowej jak i rdzeniowej nadnerczy. Ich rozwój może prowadzić do zaburzeń hormonalnych

#### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* C3H

#### ***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* C57BL/6
- \* CBA
- \* FVB
- \* NZO
- \* SWR

### **Nowotwory nerki** (ang. *kidney tumors*)

Samoistnie powstające nowotwory nerki są rzadkie, choć w niektórych koloniach stwierdzano je u prawie połowy zwierząt danego szczepu (np. BALB/c). Zwykle są gruczolakami lub gruczolakorakami rozwijającymi się w części korowej narządu.

#### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* BALB/c

#### ***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* AKR
- \* C57BL/6
- \* CBA
- \* NZO
- \* SWR

### **Nowotwory płuca** (ang. *pulmonary tumors*)

Rozwijają się u myszy stosunkowo często i najczęściej są pochodzenia pęcherzykowego. Zwykle tworzą okrągłe, perłowo białe guzy, często ulokowane tuż pod opłucną. W przypadku spontanicznej karcinogenezy zwykle w płucach tworzy się jeden guz i generalnie ich liczba nie przekracza czterech u jednego osobnika. Małe guzy mogą nie dawać objawów klinicznych.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* A
- \* BALB/c
- \* NZO
- \* SWR

***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* BUB
- \* C57BL/10
- \* SJL

### **Nowotwory przysadki** (ang. *pituitary tumors*)

Samoistnie rozwijające się nowotwory przysadki są rzadkie, ale ich częstość wzrasta z wiekiem. U samic mogą wiązać się z wtórnymi zmianami rozrostowymi w gruczole sutkowym. Znacznie częstsza jest hiperplazja komórek przysadki, ale bez cech nowotworzenia. Rozrosty mogą wiązać się z zaburzeniami hormonalnymi.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* C57BL/6

***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* CBA

### **Nowotwory skóry** (ang. *skin tumors*)

Samoistne nowotwory skóry są rzadkie. Najczęściej powstają raki płaskonabłonkowe i brodawczaki. Na rosnących guzach mogą tworzyć się owrzodzenia. Bardzo rzadko w skórze formują się też czerniaki.

***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* C57BR
- \* C57L
- \* DBA (rozwijały czerniaki w niektórych koloniach)

***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* BALB/c
- \* CBA
- \* FVB
- \* NZO
- \* SWR

## **Nowotwory wątroby (ang. *hepatic tumors*)**

Nowotwory wątroby rzadko rozwijają się spontanicznie u młodych zwierząt, ale ich częstość może znacząco wzrastać z wiekiem, zwłaszcza u samców niektórych szczepów. Zwykle są pojedyncze, ale zdarza się też formowanie wielu guzów u jednego osobnika. Najczęściej tworzą okrągłe lub owalne masy komórek na powierzchni lub przy brzegach płatów wątroby. Mogą być silnie unaczynione i często zawierają ciała szkliste. Pozostała część wątroby może pozostawać normalna, bez oznak zapalenia czy marskości.

### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* C3H (zwłaszcza starzejące się samce)
- \* C57BR
- \* C57L
- \* CBA (zwłaszcza starzejące się samce)
- \* CE

### ***Szczepy mniej podatne*** to:

- \* 129
- \* AKR
- \* BALB/c
- \* C57BL/10
- \* LP
- \* NZO
- \* SWR

## **Potworniaki i potworniakoraki (ang. *teratomas and teratocarcinomas*)**

Potworniaki i potworniakoraki, pochodzące z komórek pluripotencjalnych, są bardzo rzadkie. Mogą rozwijać się w jajnikach lub jądrach myszy. Zawierają komórki przypominające zróżnicowane komórki z typowe dla odmiennych tkanek, w tym komórki tworzące kości i chrząstki, oraz komórki nabłonkowe, nerwowe, mięśniowe, czy tłuszczowe.

### ***Szczepy bardziej podatne*** to:

- \* 129/Sv

## **Różnice międzyszczepowe związane ze starzeniem**

### **Myszy 129**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 26 miesięcy u samic i 29 miesięcy u samców (129/J).

Najczęstsze przyczyny śmierci starzejących się zwierząt to kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc (zwłaszcza u samic), zapalenie naczyń (zwłaszcza u samców) oraz nowotwory płuc.



## ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu związaną wiekiem
  
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* zapalenie brzegów powiek i spojówek (zwłaszcza u zwierząt starych)
- \* zwyrodnienie szkliste tkanek, melanozę
- \* nefropatię
  
- \* nowotwory płuc (129/Sv)
- \* nowotwory jajników
- \* nowotwory gruczołów Hardera (zwłaszcza u samców)
- \* naczyniakomięsaki
- \* potworniaki jąder (u 1-3% zwierząt 129/Sv w niektórych koloniach, choć w niektórych liniach wyprowadzonych ze szczepu 129 częstość teratom sięga 30%)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* chłoniaki
- \* nowotwory wątroby (zwłaszcza u samic)
- \* mięsaki histiocytarne, mięsaki tkanek miękkich, mięśniakomięsaki prążkowano-komórkowe

## ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* podawanie estrogenów

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* nowotwory skóry indukowane podawaniem DMBA
- \* karcinogenezę indukowaną 3-metylocholanantrenem

## **Myszy A**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 21 miesięcy u samic i 20 miesięcy u samców (A/J).

Częstą przyczyną śmierci są nowotwory gruczołu sutkowego (A/HeJ). U myszy A/J pojawiają się stosunkowo częste spontaniczne mutacje w genie *Dysf*, co może prowadzić do dystrofii mięśniowej, zwłaszcza u zwierząt starszych niż 20 miesięcy.

## ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu (już w wieku 3-5 miesięcy)
  
- \* dystrofię mięśniową (A/J, zmiany pojawiają się najwcześniej w mięśniu czworogłowym uda i mięśniu trójgłowym ramienia)
- \* amyloidozę pierwotną, postępującą z wiekiem

- \* hiperplazję komórek wrzecionowatych nadnerczy
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory płuc
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (A/J, ale dopiero u zwierząt w wieku 20 miesięcy)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* amyloidozę wtórną, rozwijająca się w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Myszy A/J są mało aktywne w warunkach kontrolnych w testach aktywności lokomotorycznej (np. w porównaniu do myszy C57BL/6J).

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* chemiczną indukcję nowotworzenia w płucach
- \* otyłość indukowaną dietą
- \* kamice żółciową indukowaną dietą

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* miażdżycę i cukrzycę indukowaną dietą
- \* kokainę

## **Myszy AKR**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 8 miesięcy u samic i 9 miesięcy u samców (AKR/J), również w warunkach SPF.

Główną przyczyną śmierci są chłoniaki.

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* chłoniaki z limfocytów T (zwłaszcza AKR/J, w związku z obecnością w genomie endogennego retrowirusa)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory jajnika
- \* nowotwory nerki
- \* nowotwory wątroby

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Preferują dietę bogatotłuszczową.

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* otyłość indukowaną dietą

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* kamice żółciową indukowaną dietą

## **Myszy BALB/c**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 24 miesiące u samic i 22 miesiące u samców (BALB/cByJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu związaną z wiekiem (po 10 miesiącu życia)
- \* utratę wzroku powodowaną mętnieniem rogówki
  
- \* zapalenie płuc zależne od limfocytów Th2 (model astmy)
- \* zapalenie brzegów powiek i spojówek (BALB/cJ i BALB/cByJ)
- \* kardiomiopatię z dystroficznym wapnieniem serca
- \* szklwienie kłębuszków nerkowych
- \* atrofię jąder
  
- \* hiperplazję nadnerczy i gruczolaki kory nadnerczy (zwłaszcza u samic)
- \* nowotwory płuc (zwłaszcza u samców)
- \* nowotwory nerki
- \* nowotwory gruczołów Hardera
- \* nowotwory macicy
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* wodogłowie (<0.01% noworodków)
  
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* amyloidozę
- \* tauopatię (BALB/cJ)
  
- \* nowotwory jajnika
- \* nowotwory skóry
- \* nowotwory wątroby

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Mogą być agresywne w stosunku do innych osobników, zwłaszcza samce (BALB/cJ).

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* chemiczną indukcję nowotworzenia
- \* indukcję zapalenia stawów po podaniu pristanu

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* cukrzycę i miażdżycę indukowaną dietą
- \* cukrzycę indukowaną podawaniem streptozotocyny (zwłaszcza u samców)
- \* autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia

## **Myszy BUB**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 20 miesięcy u samic i 19.5 miesiąca u samców (BUB/BnJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu (upośledzenie słuchu jest zauważalne już u zwierząt 3-4 tygodniowych)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* nowotwory płuc
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* indukcję zapalenia stawów po podaniu kolagenu (BUB/BnJ)

## **Myszy C3H**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 24 miesiące u samic i samców (C3H/HeJ).

Częstą przyczyną śmierci są nowotwory gruczołu sutkowego.

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* zapalenie ucha środkowego mogące prowadzić do upośledzenia słuchu
- \* zmętnienie rogówki prowadzące do utraty wzroku
  
- \* kardiomiopatię z dystroficznym wapnieniem serca (zwłaszcza u samic)
- \* zwyrodnienie szkliste tkanek
- \* łysienie plackowate (zwłaszcza u samic po 5 miesiącu życia)
  
- \* hiperplazję komórek wrzecionowatych nadnerczy (u obu płci, prawie wszystkie zwierzęta w wieku 13-15 miesięcy) i barwiaki nadnerczy
- \* nowotwory gruczołu sutkowego (silnie zależne od obecności MMTV)
- \* nowotwory wątroby (zwłaszcza u starzejących się samców)
- \* białaczki

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* amyloidozę,
- \* nowotwory macicy
- \* nowotwory jajnika (ale częstość wzrasta u zwierząt starszych niż rok)

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* indukowaną chemicznie hepatokarcinogenezę
- \* indukowany estrogenami rozwój nowotworów gruczołu sutkowego

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* działanie endotoksyn (C3H/HeJ)
- \* miażdżycę indukowaną dietą

## **Myszy C57BL/6**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 28 miesięcy u samic i 29 miesięcy u samców (C57BL/6J). Żyją dłużej na diecie niskokalorycznej (zwłaszcza samice).

Najczęstsze przyczyny śmierci to chłoniaki, mięsaki histiocytarne, niewydolność układu krążenia i obecność skrzeplin w sercu oraz nefropatie, którym u samców towarzyszy niedrożność dróg moczowych.

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* występowanie wodogłowia oraz mikroftalmii (anofthalmia jest bardzo rzadka)
- \* utratę słuchu związaną z wiekiem (zwłaszcza przy narażeniu na hałas)
- \* upośledzenie wzroku na skutek degeneracji siatkówki (C57BL/6N),
- \* amyloidozę (ale w warunkach SPF może być bardzo rzadka)
- \* osteoporozę
- \* osteoartrozę (u zwierząt starzejących się)
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* nefropatię (ponad 50% zwierząt w wieku 15 miesięcy)
- \* zwyrodnienie szkliste tkanek
- \* tautopatię (już u zwierząt 6 miesięcznych, zwłaszcza w hipokampie)
- \* atrofię jajników i jąder
- \* łysienie (zwłaszcza na diecie ubogotłuszczowej)
- \* melanozę
- \* hiperplazję komórek wrzecionowatych nadnerczy (zwłaszcza u samic)
- \* chłoniaki
- \* mięsaki histiocytarne (po 12 miesiącu życia)
- \* nowotwory przysadki (nawet u 80% samic w wieku 22 miesięcy)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* kardiomiopatię
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory jajnika i nowotwory jąder
- \* nowotwory nadnerczy
- \* nowotwory nerki

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Myszy są bardzo aktywne w warunkach kontrolnych w testach aktywności lokomotorycznej (np. w porównaniu do myszy A/J). Preferują dietę wysokotłuszczową i alkohol (zwłaszcza samice).

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* miażdżycę, otyłość i cukrzycę indukowaną dietą
- \* autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia
- \* chemiczną indukcję karcinogenezy w wątrobie i gruczole sutkowym
- \* chłoniaki indukowane napromienieniem

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* działanie kokainy

## **Myszy C57BL/10**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 27 miesięcy u samic i 24 miesiące u samców (C57BL/10J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* występowanie wodogłowia i mikroftalmii (anoftalmia jest jednak bardzo rzadka)
- \* melanozę
- \* zapalenie skóry

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory płuc
- \* nowotwory wątroby

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Myszy są bardzo aktywne w warunkach kontrolnych w testach aktywności lokomotorycznej. Preferują alkohol i substancje o słodkim smaku.

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* zapalenie jelita indukowane podaniem TNBS
- \* karcinogenezę indukowaną 3-metylocholanem (B10.BR)

## **Myszy C57BLKS**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 24 miesiące u samic i 28 miesięcy u samców (C57BLKS/J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* występowanie wodogłowia (ok. 0.4% noworodków)
- \* utratę słuchu związaną z wiekiem, już od 3 miesiąca życia (C57BLKS/J)
  
- \* wodonercze (zwłaszcza u samce, nawet 60% zwierząt w wieku 15 tygodni)
- \* melanozę

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prądkowanokomórkowe

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* miazdżycę indukowaną dietą

## **Myszy C57BR**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 26.5 miesiąca u samic i 27 miesięcy u samców (C57BR/J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nefropatię (ponad 50% zwierząt w wieku 15 miesięcy)
- \* melanozę
  
- \* nowotwory skóry
- \* nowotwory wątroby (u starzejących się samców)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* białaczki
- \* nowotwory przysadki (zwłaszcza u samic)
- \* mięśniakomięsaki prądkowanokomórkowe

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Mogą być agresywne w stosunku do innych myszy. Preferują alkohol.

### **Myszy C57L**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 23 miesiące u samic i samców (C57L/J).

#### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nefropatię (ponad 50% zwierząt w wieku 15 miesięcy)
- \* melanozę
  
- \* chłoniaki (nawet 25% zwierząt w wieku 21 miesięcy)
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory skóry
- \* nowotwory wątroby (u starzejących się samców)

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* kamice żółciową indukowaną dietą
- \* eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia

### **Myszy C58**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 11.5 miesiąca u samic i 12 miesięcy u samców. Najczęstszą przyczyną śmierci są białaczki.

#### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* melanozę
  
- \* białaczki z linii T (zwłaszcza u zwierząt starzejących się)

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* karcinogenezę indukowaną podaniem DMBA lub 3-metylocholantrenu
- \* nikotynę



*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* promieniowanie rtg

## **Myszy CBA**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 20 miesięcy u samic i 21 miesięcy u samców (CBA/J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* amyloidozę (CBA/J)
- \* atrofię jąder
  
- \* nowotwory wątroby (zwłaszcza starzejące się samce)
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory jajników i jąder

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* utratę słuchu z wiekiem
  
- \* zwyrodnienie szkliste i zwapnienie dystroficzne tkanek
- \* zapalenie naczyń
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* łysienie,
  
- \* mięśniakomięśaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory macicy
- \* nowotwory nadnerczy
- \* nowotwory nerki
- \* nowotwory przysadki
- \* nowotwory skóry

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* indukcję karcinogenezy w wątrobie i gruczole sutkowym

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* miazdżycę indukowaną dietą

## **Myszy CE**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 23 miesiące u samic i 16 miesięcy u samców (w warunkach SPF).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nowotwory jajnika (zwłaszcza u starych samic)
- \* nowotwory wątroby

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* amyloidozę (produkują izoformę SAA2.2, która nie tworzy struktur fibrylarnych)

### **Myszy DBA**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 19 miesięcy u samic i 14 miesięcy u samców DBA/1J oraz 19 miesięcy u samic i 21 miesięcy u samców DBA/2J. Żyją dłużej na diecie niskokalorycznej (DBA/2J).

Częstą przyczyną śmierci są nowotwory gruczołu sutkowego (DBA/1J i DBA/2J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu (DBA1, a zwłaszcza DBA2 – już w wieku 2-3 miesięcy)
- \* utratę wzroku związaną z wiekiem (zwłaszcza DBA/2) z objawami jaskry i atrofią nerwu wzrokowego (u większości zwierząt w wieku 22 miesięcy)
- \* kardiomiopatię i dystroficzne wapnienie serca (u większości zwierząt rocznych)
- \* zwyrodnienie szkliste tkanek
- \* reumatoidalne zapalenie stawów
- \* hiperplazję komórek wrzecionowatych nadnerczy (u prawie wszystkich samic w wieku 13-15 miesięcy)
- \* nowotwory gruczołu sutkowego (zależnie od obecności MMTV)
- \* nowotwory skóry (czerniaki w niektórych koloniach)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* amyloidozę (DBA/2)
- \* tauopatię (DBA/2J)
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* białaczki
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Nie tolerują alkoholu i morfiny.

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* reumatoidalne zapalenie stawów indukowane kolagenem (DBA/1)
- \* uszkodzenia nerek wywołane chloroformem (DBA/2)

- \* indukowaną chemicznie hepatokarcinogenezę
- \* chemiczną indukcję nowotworów skóry (DBA/2)

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* miażdżycę indukowaną dietą (DBA/2)
- \* kamicię żółciową indukowaną dietą (DBA/2)

## **Myszy FVB/N**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 25 miesięcy u samic i 21 miesięcy u samców (FVB/NJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku wynikającą z wczesnej degeneracji siatkówki
- \* drgawki wywołane bodźcami stresowymi (zwłaszcza u samic)
- \* atrofię jąder i jajników
- \* atrofię nadnerczy
- \* kwasochłonne makrofagowe zapalenie płuc
- \* hiperplazję gruczołu sutkowego (ale zwykle bez nowotworzenia), zwłaszcza u starzejących się samic.
- \* hiperplazję lub gruczolaki przysadki (zwłaszcza u starych samic)
- \* nowotwory płuc

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* nowotwory wątroby
- \* chłoniaki
- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory jajnika i nowotwory jąder
- \* nowotwory nadnerczy
- \* nowotwory skóry

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Mają wysoki poziom cholesterolu na normalnej diecie (ok. 100 mg/dL), który stosunkowo nieznacznie wzrasta po wprowadzeniu diety wysokotłuszczowej.

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* chemiczną indukcję karcinogenezy w skórze

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* zapalenie stawów indukowane kolagenem

## **Myszy KK**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 19 miesięcy u samic i 21 miesięcy u samców (KK/HIJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku ze względu na wczesną degenerację rogówki
- \* cukrzycę (spontanicznie rozwija się niewrażliwość na insulinę i nietolerancja glukozy, choć bez hiperglikemii w młodym wieku; u zwierząt starzejących się pojawia się otyłość i hiperglikemia)
- \* nowotwory jajnika
- \* nowotwory macicy

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe

## **Myszy LP**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 26.5 miesiąca u samic i samców (LP/J).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu związaną z wiekiem (u zwierząt 10 miesięcznych)
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* mięsaki tkanek miękkich
- \* nowotwory płuc

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory wątroby

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* indukcję karcinogenezy w skórze po podawaniu DMBA

## **Myszy NOD**

### ***Czas życia***

Średnia długość to 21 miesięcy u samic i 22.5 miesiąca u samców (NOD.B10Sn-H2b/j).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę słuchu związaną z wiekiem
- \* zapalenie wysp trzustkowych prowadzące do hipoinsulinemii i hiperglikemii
  
- \* chłoniaki
- \* kostniakomięsaki

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Mają wysoki poziom glukozy i rozwijają cukrzycę (zwłaszcza samice). Mają też upośledzoną odporność: nieprawidłową funkcję komórek prezentujących antygeny, nieprawidłową funkcję limfocytów T i NK oraz nieprawidłową produkcję cytokin przez makrofagi.

## **Myszy NON**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 24 miesiące u samic i 27 miesięcy u samców (NON/ShiLtJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku ze względu na wczesną degenerację siatkówki
  
- \* choroby autoimmunizacyjne
- \* otyłość i cukrzycę typu 2

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe

## **Myszy NZB**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 14.5 miesiąca u samic i 15 miesięcy u samców (w warunkach SPF).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* choroby autoimmunizacyjne

- \* hipertrofię przysadki (u około 80% zwierząt 12 miesięcznych)
- \* nowotwory przysadki (u około 25% starzejących się zwierząt)
- \* białaczki

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* nowotwory jajnika

***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* miazdżycę indukowaną dietą

## **Myszy NZO**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 18 miesięcy u samic i 15 miesięcy u samców (NZO/HILtJ).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nowotwory płuc

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prązkowanokomórkowe
- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory nadnerczy
- \* nowotwory nerki
- \* nowotwory skóry
- \* nowotwory wątroby

## **Myszy PL**

### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 15 miesięcy u samic i 17 miesięcy u samców (PL/J, w warunkach konwencjonalnych).

### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku ze względu na degenerację siatkówki

- \* białaczki
- \* mięśniakomięsaki prązkowanokomórkowe

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* nowotwory jajnika

***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* indukcję karcinogenezy w skórze po podawaniu DMBA

**Myszy RIII**

***Czas życia***

Średnia długość życia to 26 miesięcy u samic i 28 miesięcy u samców (RIIS/J).

***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nowotwory gruczołu sutkowego (u ponad 80% starych samic)
- \* nowotwory jajnika (u ponad 50% starych samic)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* białaczki

***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* promieniowanie rtg

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* podawanie endotoksyn

**Myszy SJL/J**

***Czas życia***

Średnia długość życia to 16 miesięcy u samic i 17 miesięcy u samców.

***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku związaną z wczesną degeneracją siatkówki i rozwojem zaćmy
- \* dystrofię mięśniową (zwłaszcza u zwierząt starszych niż 6 miesięcy, choć osłabienie mięśni stwierdza się już u osobników 3 tygodniowych)
- \* amyloidozę nasilającą się z wiekiem
- \* chłoniaki (nawet u 90% zwierząt w wieku 18 miesięcy)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* nowotwory płuca

### ***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

Mogą być agresywne w stosunku do innych myszy. Samce najczęściej muszą być trzymane pojedynczo. Występują u nich dość częste spontaniczne mutacje w genie *Dysf*.

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* promieniowanie rtg
- \* miażdżycę indukowaną dietą
- \* kamicę żółciową indukowaną dietą

### **Myszy Swiss CD-1 (outbred)**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to około 24 miesiące u samic i samców.

#### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* utratę wzroku wynikającą z rozwoju zaćmy (do 25% zwierząt w wieku 18 miesięcy)
- \* dysplazję zębiny siekaczy
- \* amyloidozę
- \* zapalenie naczyń
- \* nefropatię z towarzyszącą u samców niedrożnością dróg moczowych
- \* nowotwory płuc
- \* nowotwory wątroby
- \* nowotwory gruczołu sutkowego

### **Myszy SWR**

#### ***Czas życia***

Średnia długość życia to 16 miesięcy u samic i 20 miesięcy u samców (w warunkach konwencjonalnych).

#### ***Podatność na choroby***

*Stosunkowo duża podatność na:*

- \* nowotwory gruczołu sutkowego
- \* nowotwory jajnika
- \* nowotwory płuca (nawet u 80% zwierząt w wieku 18 miesięcy)



- \* miazdzycę
- \* moczówkę prostą (może być bardzo nasiloną u starzejących się zwierząt)

*Stosunkowo mała podatność na:*

- \* mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe
- \* nowotwory macicy
- \* nowotwory nadnerczy
- \* nowotwory nerki
- \* nowotwory skóry
- \* nowotwory wątroby

***Wrażliwość na procedury doświadczalne***

*Stosunkowo duża wrażliwość na:*

- \* autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia
- \* podawanie estrogenów
- \* promieniowanie rtg

*Stosunkowo duża oporność na:*

- \* indukcję karcinogenezy po podaniu DMBA
- \* utrzymywanie w warunkach hiperoksji

## **Literatura:**

Brayton CF. Spontaneous diseases in commonly used mouse strains/stocks. In: *The Mouse in Biomedical Research*. Academic Press, 2006. Outline Revision. 2013.

Brayton CF, Treuting PM, Ward JM. Pathobiology of aging mice and GEM: background strains and experimental design. *Vet Pathol* 2012; 49: 85-105.

Creasy D, Bube A, De Rijk E, Kandori H, Kuwahara M, Masson R, Reams R, Regan K, Rehm S, Rogerson P, Whitney K. Proliferative and nonproliferative lesions of the Rat and mouse male reproductive system. *Toxicol Pathol*. 2012. 40: 40S-121S.

Marx JO, Brice AK, Boston RC, Smith AL. Incidence rates of spontaneous disease in laboratory mice used at a large biomedical research institution. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2013; 52: 782–791.

Mulvey L, Sinclair A, Selman C. Lifespan modulation in mice and the confounding effects of genetic background. *J Gen Genom* 2014; 41: 497-503.

Pettan-Brewer C, Treuting PM. Practical pathology of aging mice. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases* 2011; 1: 7202 -7218.

Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T. Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. *Molecular Brain* 2016; 9: 11-29.

Sundberg JP, Berndt A, Sundberg BA, Silva KA, Kennedy V, Bronson R, Yuan R, Paigen B, Harrison D, Schofield PN. The mouse as a model for understanding chronic diseases of aging: the histopathologic basis of aging in inbred mice. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases* 2011; 1: 7179-7188.

Sundberg JP, Taylor D, Lorch G, Miller J, Silva KA, Sundberg BA, Roopenian D, Sperling L, Ong 6, King LE, Everts H. Primary follicular dystrophy with scarring dermatitis in C57BL/6 mouse substrains resembles central centrifugal cicatricial alopecia in humans. *Vet Pathol.* 2011; 48: 513–524.

Szymanska H, Lechowska-Piskorowska J, Krysiak E, Strzalkowska A, Unrug-Bielawska K, Grygalewicz B, Skurzak HM, Pienkowska-Grela B, Gajewska M. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging mice of unique and common inbred strains contribution to modeling of human neoplastic diseases. *Vet Pathol* 2013; 50: 1-17.

Yuan R, Tsaih SW, Petkova SB, de Evsikova CM, Xing S, Marion MA, Bogue MA, Mills KD, Peters DL, Bult CJ, Rosen CJ, Sundberg JP, Harrison DE, Churchill GA, Paigen B. Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels. *Aging Cell.* 2009; 8: 277–287.