

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „**Rola RNazy Mcpip1 w upośledzonym funkcjonowaniu śródbłonka towarzyszącym niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby**”.

2. Czas trwania projektu 38 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) wątroba; stłuszczenie; śródbłonek; stan zapalny.

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 (NAFLD) jest patologicznym stanem dotyczącym 30% osób zamieszkujących kraje wysoko rozwinięte. Jest definiowana poprzez nadmierną akumulację lipidów w wątrobie pomimo nie nadużywania przez pacjenta alkoholu. Doprowadza to do marskości i rozwoju nowotworu wątroby. Pomimo tego, że NAFLD towarzyszy przewlekły stan zapalny organizmu oraz aktywacja komórek śródbłonka naczyń krwionośnych, nieznana jest rola białek działających przeciwzapalnie - m.in. białka MCP1 - w progresji tej choroby. Proponowane doświadczenie ma na celu określenie roli białka MCP1 w powstawaniu patologicznych dysfunkcji śródbłonka, które towarzyszą progresji NAFLD. W tym celu wykorzystane zostaną myszy C57BL/6J o fenotypie prawidłowym oraz genetycznej modyfikacji polegającej na wyłączeniu ekspresji białka MCP1 w komórkach wątroby, bądź w leukocytach. Zwierzęta te będą karmione wysokotłuszczową paszą, która imituje wysokotłuszczową dietę u ludzi, co pozwoli na analizę dynamiki powstawania objawów NAFLD. Opisane doświadczenie ma na celu ustalenie, czy istnieje biologiczna korelacja pomiędzy stanem naczyń krwionośnych, stanem zapalnym wywołanym wyciszeniem genu MCP1, a rozwojem objawów NAFLD. Wyniki proponowanego doświadczenia przyczynić się mogą do powstania

alternatywnej metody terapeutycznej polegającej na ochronie prawidłowych funkcji naczyń krwionośnych w celu zmniejszenia, bądź opóźnienia progresji NAFLD.

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

Gatunek: Mysz domowa (*Mus musculus*) – Liczba zwierząt: 270

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

**Zastąpienie** - Ze względu na charakter doświadczenia które ma na celu pomiar 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 również leukocyty z krwi oraz komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. Badania *in vitro* NAFLD, w których stymulowane kwasami tłuszczowymi są tylko hepatocyty, 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, 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 zwierząt badanych została zminimalizowana do 15 osobników na grupę, co odzwierciedla minimalną możliwą liczbę potrzebną do wygenerowania 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. Wszystkie zwierzęta będą pochodziły z hodowli wsobnej, dzięki czemu ograniczono zmienność genetyczną, a co za tym idzie zmienność międzyosobniczą, która wymagałaby większej liczebności zwierząt na grupę badawczą.

**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. Ponadto klatki hodowlane zostaną dodatkowo wyposażone w papierowe rolki, które mają na celu wzbogacenie warunków bytowych zwierząt.

## 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

- ☐ 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.