

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Ocena skuteczności terapii komórkowej w mysim modelu włóknienia płuc indukowanego bleomycyną**

2. Czas trwania projektu 01.08.2019-01.07.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): Idiopatyczne włóknienie płuc, makrofagi, monocyty, terapia komórkowa,

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 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) jest śmiertelną, przewlekłą chorobą płuc, charakteryzującą się postępującym włóknieniem śródmiąższu płuc, któremu towarzyszą, nasilone wytwarzanie tkanki łącznej i tworzenie blizn. Zmiany te doprowadzają do utraty elastyczności płuc i zmniejszenia powierzchni oddechowej powodując utrudnienia w wymianie gazów oddechowych. Przyczyna choroby nie jest znana, ale wydaje się, że w jej patogenezie ważną rolę odgrywają nieswoiste procesy zapalne o nieznanym podłożu. Zapadalność na idiopatyczne zwłóknienie płuc nieustannie zwiększa się (z nieznanых przyczyn) i obecnie w USA wynosi około 50 przypadków na 100 000

mieszkańców (dla porównania – zapadalność na raka płuc wśród mężczyzn w USA wynosi 63 na 100 000). Średnie przeżycie chorych wynosi zaledwie 3 lata. Obecne terapie stosowane w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, nie przynoszą oczekiwanych rezultatów w klinice, gdyż tylko spowalniają postęp choroby. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że najlepszym modelem zwierzęcym do testowania efektywności terapeutycznej jest mysz model włóknienia płuc indukowanego poprzez podanie bleomycyny do płuc myszy. Model włóknienia płuc wywołany przez podanie bleomycyny jest najczęściej używany w literaturze. Makrofagi naciskające płuca w IPF (i mysz model z bleomycyną), stanowią jeden z zasadniczych komponentów komórkowych odpowiadających za etiopatologię IPF. Chcemy poznać i opisać mechanizmy nacieku makrofagów, żeby wykorzystać je w przyszłości jako komórkowe nośniki leków w klatkach białkowych. Doświadczenie zostanie przeprowadzone na myszach szczepu C57BL/6, u których bleomycyna zostanie podana donosowo. Zbadamy dystrybucję komórkowego systemu dostarczania leków oraz możliwość wykorzystania go do terapii IPF. Przeprowadzone procedury mogą wywołać umiarkowane szkody u zwierząt. Przeprowadzone w ramach projektu eksperymenty mogą przyczynić się do stworzenia nowej ścieżki terapeutycznej w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u ludzi.

6.LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy C57BL/6 w wieku 8-12 tygodni, **336** - sztuk

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W niniejszym projekcie chcemy ocenić skuteczność komórkowego systemu dostarczania cząsteczek do płuc objętych zapaleniem i procesem włóknienia w celach leczniczych. W związku z tym będziemy badać zależności między układem immunologicznym żywego organizmu, a jego guzem nowotworowym oraz

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

oceniać miejsca, do których migrują żywe monocyty/makrofagi. Nie sposób odwzorować ten układ eksperymentalny bez wykorzystania całego organizmu.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: Google Scholar, Web of Science (JCR) oraz PubMed wykorzystując następujące słowa kluczowe: „Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)”, „macrophages”, „monocytes” oraz „cell therapy”.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że nie ma obecnie sposobu na idealne odwzorowanie komórkowego mikrośrodowiska płuca podczas procesu włóknienia w interakcji z komórkami układu odpornościowego. Średnie przeżycie chorych wynosi zaledwie 3 lata. Obecne terapie stosowane w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, nie przynoszą oczekiwanych rezultatów w klinice, gdyż tylko spowalniają postęp choroby.

Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że najlepszym modelem zwierzęcym do testowania efektywności terapeutycznej związków jest mysz model włóknienia płuc indukowanego poprzez podanie bleomycyny do płuc myszy. Model włóknienia płuc wywołany przez podanie bleomycyny jest najczęściej używany w literaturze.

Zasada zastąpienia

Badane w doświadczeniu związki stanowią potencjalne terapeutyki mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów cierpiących m.in. na włóknienie płuc. Metody badań komórek układu oddechowego *in vitro* wykazują szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie odpowiadają zjawiskom obserwowanym w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro* nie da się ocenić interakcji pomiędzy licznymi populacjami komórek znajdujących się w układzie oddechowym. W takim układzie nie jest również możliwe zbadanie ewentualnych działań niepożądanych terapii, roli układu odpornościowego czy dynamiki zmian chorobowych zachodzących w układzie oddechowym.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w

poszczególnych grupach. Przewidziana ilość zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Do badań w mysim modelu włóknienia płuc wybierane są jedynie te związki, które w testach in vitro blokują chitotriozydazę, w niskich stężeniach (aktywność $IC_{50} < 100$ nM) oraz charakteryzują się dobrym profilem farmakokinetycznym, czyli są bezpieczne dla zwierząt. Objawy przyżyciowe, monitorowane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, kondycja, zachowanie) będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania procesów włóknienia 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.