

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: *Modulacja śmierci komórkowej jako strategia terapeutyczna przeciwko zapaleniu trzustki – badania w modelu zwierzęcym indukowanym ceruleiną*

2. Czas trwania projektu: *37 miesięcy*

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): *ostre zapalenie trzustki, ceruleina, Bcl-2*

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.

Głównym mechanizmem sprawczym zapalenia trzustki jest przedwczesna aktywacja enzymów trzustkowych *in situ* na skutek uszkodzenia komórek pęcherzykowych, a w następstwie rozpoczęcie procesów samotrawienia tkanki z miejscowym stanem zapalnym, który w ciężkich przypadkach może nabywać charakteru ogólnoustrojowego. Współczesna medycyna nie ma do zaoferowania praktycznie nic pacjentom, u których zdiagnozowano to schorzenie, z wyjątkiem terapii wspomagających lub, w ostrych stanach, interwencji chirurgicznych usuwających uszkodzoną tkankę. Dlatego ostre zapalenie trzustki pozostaje poważnym problemem klinicznym, prowadząc w krańcowych, często późno rozpoznanych przypadkach, do śmierci pacjentów.

Nekrotyczna śmierć komórkowa (martwica), w czasie której dochodzi do uwolnienia zawartości komórki (w tym enzymów trawiennych), jest głównym typem śmierci komórkowej obecnym w ciężkich przypadkach ostrego zapalenia trzustki; podczas gdy w stanach zapalnych trzustki o łagodnym przebiegu zaczyna dominować bardziej fizjologiczna apoptoza (komórka obkurcza się i nie uwalnia zawartości na zewnątrz). Obserwacja ta doprowadziła do sformułowania hipotezy, że modulacja śmierci komórkowej poprzez selektywną indukcję apoptozy może chronić przed nadmierną nekrozą i

ograniczyć stan zapalny. Do tego celu w doświadczeniu zostaną wykorzystane inhibitory białek Bcl-2, które promują apoptozę.

Planowane doświadczenia na zwierzęcym (myszy) modelu choroby umożliwią uzyskanie cennego materiału badawczego (organy, tkanki), co pozwoli na zebranie danych, na podstawie których zostanie oceniony efekt terapeutyczny inhibitorów Bcl-2 w klasycznym modelu ostrego zapalenia trzustki wywołanego ceruleiną. Wiedza zdobyta w trakcie eksperymentu ma szansę znaleźć praktyczne zastosowanie jako pionierska terapia ostrego zapalenia trzustki.

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

Liczba zwierząt: 90

Gatunek: mysz domowa (*Mus musculus*)

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

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem. Na podstawie przeszukanej literatury stwierdzono potrzebę dostarczenia danych uzyskanych z udziałem zwierząt laboratoryjnych, które pozwolą na zbadanie efektu inhibicji białek z rodziny Bcl-2 w stanie ostrego zapalenia trzustki wywołanego ceruleiną. Jak do tej pory brak jest takich danych.

zidentyfikowanie skutecznej strategii terapeutycznej jest niezwykle aktualnym i istotnym wyzwaniem, które może przyczynić się do znacznego postępu medycznego.

Zastąpienie: W ramach badań wstępnych, aby zastąpić wykorzystanie zwierząt, przeanalizowano dane literaturowe na temat badań *in vitro* dotyczących wpływu ceruleiny na mysie komórki pęcherzykowe trzustki. Zaplanowano też odpowiednie eksperymenty sygnalizacyjne na linii pierwotnej ludzkich komórek stelarnych trzustki. Niestety, w badaniach procesów angażujących wiele typów komórek, nie ma możliwości całkowitego zastąpienia żywych zwierząt. Modele zwierzęce umożliwiają kontrolowanie parametrów związanych z indukcją choroby i pozwalają na zdobycie wiedzy o procesach na poziomie tkankowym, wraz z oddziaływaniami pomiędzy różnymi typami komórek, niemożliwymi do obserwacji w warunkach *in vitro*.

Ograniczenie: W celu ograniczenia liczby myszy w poszczególnych grupach eksperymentalnych badania wstępne i optymalizację metod obrazowania przeprowadzono na tkankach uzyskanych z innych eksperymentów. Organy i tkanki pozyskane w eksperymencie będą poddane różnorodnym analizom, z których każda narzuca konieczność innej metody pobierania / utrwalania. Dlatego pobrane tkanki, tam gdzie to możliwe, będą dzielone i wykorzystywane do różnych analiz.

Udoskonalenie: Zaproponowana umiarkowanie bezpieczna metodyka badań umożliwi zebranie cennych naukowo danych (ocena histopatologiczna, testy biochemiczne, obrazowanie chemiczne, identyfikacja charakterystycznych markerów) dotyczących rozwoju i leczenia stanu zapalnego trzustki. Pozwolą one

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

zaproponować nowe strategie terapeutyczne u pacjentów cierpiących na to schorzenie. Stan zwierząt będzie monitorowany każdego dnia przez eksperymentatorów oraz przez przeszkolony i doświadczony personel zwierzętarni i, jeśli to konieczne, będą podejmowane środki, aby zwiększyć komfort zwierząt eksperymentalnych.

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.