

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena akumulacji bakteriofagów w wydzielinie śluzówki jelita oraz udziału węzłów chłonnych krezkowych w wychwytywaniu bakteriofagów z ustroju

2. Czas trwania projektu 20.05.2019 – 31.12.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): bakteriofagi, przewód pokarmowy, śluz, węzły chłonne krezkowe, penetracja

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.

**Celem naukowym doświadczenia jest porównanie akumulacji wybranych bakteriofagów modelowych i terapeutycznych w śluzie wyścielającym przewód pokarmowy i określenie udziału węzłów chłonnych krezkowych w wychwytywaniu cyrkulujących fagów**

W obliczu występowania zakażeń wielolekoopornymi szczepami bakteryjnymi poszukuje się alternatywnych strategii terapeutycznych. Jedną z nich jest terapia fagowa, wykorzystująca wirusy atakujących bakterie – bakteriofagi (fagi). Ze względu na małą inwazyjność i łatwość podania, w terapii fagowej często stosowana jest doustna droga podania preparatów fagowych. Fagi naturalnie bytują w organizmach ludzi i zwierząt – szczególnie w przewodzie pokarmowym, gdzie stanowią ważny komponent mikrobiomu jelitowego i odgrywają rolę m.in. w regulacji mikroflory bakteryjnej. Mimo to wiedza na temat oddziaływań bakteriofagów z przewodem pokarmowym

zwierząt oraz mechanizmów odpowiadających za usuwanie fagów w organizmie pozostaje niepełna. Celem doświadczenia jest określenie czy i w jakim stopniu bakteriofagi podlegają akumulacji w warstwie śluzu, wyściełającej przewód pokarmowy, jaka jest ewentualna rola w tym procesie białka Hoc, wchodzącego w skład główki faga T4 oraz scharakteryzowanie roli węzłów kreskowych w ograniczaniu rozprzestrzeniania się fagów w organizmie poprzez ich wychwytywanie. Zrozumienie mechanizmów utrzymywania się fagów w organizmie i ich interakcji z elementami układu odpornościowego **podnosi efektywność w kontekście medycznych zastosowań fagów** – zarówno w terapii fagowej, jak również jako narzędzi biotechnologicznych, m.in. nośników leków czy elementów szczepionek, które to zastosowania są coraz częściej proponowane.

Realizacja projektu dostarczy oryginalnych danych, które pozwolą na lepsze zrozumienie mechanizmów utrzymywania się fagów w organizmie i ich interakcji z elementami układu odpornościowego

Przewidywane szkody u zwierząt: wybrany sposób podania preparatów bakteriofagowych *per os* w wodzie pitnej jest bezbolesny i nieinwazyjny; może wystąpić stres i ból związany z kilkukrotnym pobraniem krwi z żyły ogonowej w znieczuleniu miejscowym.

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

108 myszy C57Bl/6

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

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania bakteriofagami jako obiecującą alternatywą dla antybiotykoterapii, a także jako naturalnym komponentem mikrobiomu przewodu pokarmowego ludzi i zwierząt. Mimo to wiele aspektów wiedzy o bakteriofagach – również w odniesieniu do ich wzajemnych oddziaływań z przewodem pokarmowym i układem odpornościowym ssaków – pozostaje niepełnych. Przypuszcza się, że bakteriofagi mogą podlegać adhezji do śluzu, wyściełającego śluzówki zwierząt, w tym powierzchnię przewodu pokarmowego ssaków i tym samym akumulować się tam. Jednak ta hipoteza, jak również sugerowana rola białka Hoc faga T4 w tym procesie, nigdy nie została zweryfikowana *in vivo*, w złożonym układzie jakim jest przewód pokarmowy ssaków, którego warunki nie są możliwe do odtworzenia *in vitro*. Bakteriofagi różnią się między sobą

---

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

zdolnością do penetracji z przewodu pokarmowego do krwioobiegu i utrzymywania się w organizmie. Ważnym czynnikiem odpowiadającym za wychwytywanie cyrkulujących fagów mogą być węzły chłonne krezkowe. Jednak ich rola w utrzymywaniu się fagów w organizmie nie została dotąd scharakteryzowana, zarówno w kontekście skali tego zjawiska, jak i potencjalnych różnic w zdolności węzłów krezkowych do wychwytywania różnych fagów.

Zasada zastąpienia – postawiony problem badawczy wymaga przeprowadzenia badań na modelu ssaczym. Nie ma możliwości kompleksowego badania przeżywalności bakteriofagów *in vivo*, ich akumulacji w śluzie wyścielającym przewód pokarmowy, penetracji z przewodu pokarmowego do krwi oraz wychwytywania przez węzły chłonne na liniach komórkowych/tkankowych czy na zwierzętach o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego. Projekt został zaplanowany w oparciu o dotychczasowe badania przeżywalności bakteriofagów w mysim przewodzie pokarmowym i penetracji bakteriofagów do krwi przeprowadzone przez nasz zespół oraz o dostępną literaturę.

Zasada ograniczenia – w oparciu o dotychczasowe doświadczenia została określona minimalna liczba osobników w każdej grupie przy typowym rozkładzie wyników, która zapewni znamienność statystyczną. Dodatkowo odpowiednie dobranie metod statystycznych pozwoliło na zredukowanie liczby myszy wykorzystanych w doświadczeniach.

Zasada udoskonalenia – wszystkie czynności zostały tak zaplanowane, aby maksymalnie zniwelować ból i stres zwierząt. Podczas pobierania krwi z żyły ogonowej ogon zostanie miejscowo znieczulony lidokainą, aby zniwelować odczuwanie bólu.

#### 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.