

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: *Farmakologiczna inhibicja białek z rodziny Bcl-2 jako strategia terapeutyczna przeciwko ostremu zapaleniu trzustki*

2. Czas trwania projektu *2 lata i 4 miesiące*

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): *ostre zapalenie trzustki, 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.

Celem doświadczenia są badania podstawowe z dziedziny patofizjologii trzustki na poziomie komórkowym (układ żołądkowo-jelitowy) mające potencjał translacyjny. Jedną z głównych przyczyn ostrego zapalenia trzustki jest nadmierna konsumpcja alkoholu, co stanowi problem społeczny o skali globalnej. Metabolity alkoholu aktywują enzymy trawienne w komórkach wydzielniczych trzustki i wywołują ostry stan zapalny związany z samotrawieniem tkanki. 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 ostrym zapaleniu trzustki. 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

W opisywanych badaniach planuję wykorzystać 90 myszy (*Mus musculus*) typu dzikiego.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, przeszukując bazę danych PUBMED z wykorzystaniem słów kluczowych m.in. (j. ang): ostre zapalenie trzustki, alkoholowe zapalenie trzustki, Bcl-2. Na podstawie przeszukania istniejącej 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. Jak do tej pory brak jest takich danych.

Przypadki tego groźnego dla życia schorzenia utrzymują tendencję wzrostową, zwłaszcza w krajach rozwiniętych i dotyczą coraz młodszych pacjentów, najprawdopodobniej z powodu powszechnego nadużywania alkoholu w grupie wiekowej 20- i 30-latków. Brak skutecznych metod terapeutycznych powoduje, że zapalenie trzustki pozostaje poważnym problemem klinicznym, prowadząc w krańcowych, często późno rozpoznanych przypadkach, do śmierci pacjentów. Z tych powodów zidentyfikowanie skutecznej strategii terapeutycznej jest niezwykle aktualnym i istotnym wyzwaniem, które może przyczynić się do znacznego postępu medycznego.

Zastąpienie: Alkoholowe zapalenie trzustki jest procesem, w którym bierze udział wiele komórek w samej trzustce oraz komórki układu immunologicznego. Zatem, aby otrzymać pełną wiedzę na temat procesu zapalnego, konieczne jest przeprowadzenie eksperymentów z użyciem modeli zwierzęcych. Modele zwierzęce umożliwiają kontrolowanie parametrów związanych z indukcją choroby i podawaniem leków i pozwalają na zdobycie wiedzy o procesach na poziomie tkankowym, wraz z oddziaływaniami pomiędzy różnymi typami komórek, niemożliwymi do odzwierciedlenia w warunkach *in vitro*. Niemniej, aby zastąpić wykorzystanie zwierząt prostszymi modelami, podstawowe procesy sygnalizacyjne będą badane *in vitro* w linii pierwotnej ludzkich komórek wyizolowanych z trzustki. Modele komórkowe dostarczą nam wiedzy o potencjalnych efektach sygnalizacyjnych indukowanych w tych komórkach przez inhibitory Bcl-2, co będzie dopełnieniem doświadczeń na zwierzętach.

Ograniczenie: Organy i tkanki pozyskane w eksperymencie będą poddane różnorodnym analizom, z

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

których każda narzuca konieczność innej metody utrwalania. Dlatego pobrane tkanki, tam gdzie to możliwe, będą dzielone i utrwalane różnymi sposobami, aby ograniczyć ilość zwierząt wykorzystanych w eksperymencie.

Udoskonalenie: Zaproponowana, bezpieczna dla zwierząt metodyka badań, umożliwi zebranie cennych naukowo danych dotyczących rozwoju stanu zapalnego. Z badań nad tym modelem wynika, że alkoholowe zapalenie trzustki u myszy ma tendencję do samoistnego uleczenia po czasie dłuższym niż 24h. Inne opisane modele zapalenia trzustki, takie jak podawanie związków chemicznych bezpośrednio do przewodów trzustkowych, wiązałyby się ze zdecydowanie większym stopniem dotkliwości procedur eksperymentalnych dla zwierząt badawczych. Ponadto stan zwierząt będzie monitorowany każdego dnia i, jeśli to konieczne, będą podejmowane środki aby zwiększyć komfort zwierząt eksperymentalnych. Co więcej, w poszanowaniu zasad 3R, niewykorzystane tkanki/narządy pochodzące od zwierząt biorących udział w proponowanych eksperymentach będą udostępnione do innych badań.

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.