



# MEDYK BIAŁOSTOCKI

MIESIĘCZNIK UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU

Nr 06 (144)

LIPIEC - WRZESIEŃ 2016

## 10 lat

### Centrum Medycyny Doświadczalnej



ISSN 1643-3734



CENTRUM  
MEDYCYNY DOSWIADCZALNEJ





# 10 lat Centrum Medycyny Doświadczalnej

Już wiele lat temu naukowcy, aby uzyskiwać wiarygodne i powtarzalne wyniki swoich doświadczeń, zauważyli konieczność ujednoczenia warunków mających wpływ na eksperyment. **Dziś już wiemy, jak ogromne znaczenie na przebieg i wynik badań mają elementy używane na każdym etapie pracy - sprzęty, materiały badawcze, infrastruktura.**



**Prof. dr hab. Jacek Nikliński,**  
kierownik Centrum Medycyny  
Doświadczalnej

Ze względu na fakt, że praca z żywym zwierzęciem to wypadkowa wielu czynników wpływających na organizm, niezwykle istotna jest praca na modelach zwierzęcych

hodowanych w specjalistycznych ośrodkach podlegających stałej kontroli zdrowotnej i genetycznej. Dzięki stosowaniu się do rygorystycznych zaleceń hodowli zwierząt, uzyskujemy rzetelne wyniki doświadczeń, pozwalające ocenić wpływ badanego czynnika na żywy organizm. Kolejnym, nie mniej istotnym elementem mającym znaczenie w nowoczesnych badaniach, jest infrastruktura i sprzęt.

W odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie naukowców reprezentujących nauki medyczne, farmaceutyczne i biologiczne w zakresie badań in vivo i in vitro, w 2006 roku powstało Centrum Medycyny Doświadczalnej, wówczas podlegające Akademii Medycznej, a obecnie jednostka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Budowa i wyposażenie Centrum Medycyny Doświadczalnej zostały sfinansowane ze środków Ministerstwa



zwierząt laboratoryjnych oraz prowadzenie badań eksperymentalnych na zwierzętach i liniach komórkowych. Powierzchnia Centrum wynosi ponad 1500 m<sup>2</sup>, a znajdują się tutaj część eksperymentalna z laboratoriami diagnostycznymi i salami operacyjnymi, część hodowlana, pomieszczenie do kwarantanny oraz część gospodarcza. Wszystkie pomieszczenia do hodowli i utrzymania zwierząt w eksperymencie, sale operacyjne i pokoje laboratoryjne są klimatyzowane poprzez nowoczesny system zapewniający optymalne warunki do badań. Warto podkreślić, iż zarówno część hodowlana, jak i część eksperymentalna są objęte stałym nadzorem wizyjnym, dzięki zainstalowanemu systemowi kamer podglądowych.

Centrum Medycyny Doświadczalnej zostało wyposażone w pomieszczenia ze specjalistycznym sprzętem najwyższej jakości do hodowli i utrzymania zwierząt w eksperymencie, w tym indywidualnie wentylowane klatki (IVC) pozwalające na spełnienie najwyższych rygorów sanitarnych. Taki system gwarantuje podwójną barierę zabezpieczającą zwierzę od środowiska zewnętrznego i innych zwierząt znajdujących się w pomieszczeniu, a także chroni personel przed alergenami pochodzenia zwierzęcego.

W barierze hodowlanej zwierzęta utrzymywane są w klatkach konwencjonalnych i klatkach wentylowanych IVC, gdzie hoduje się myszy transgeniczne (np. Inhba null, GATA4), szczepy myszy bezgranicznych z osłabioną odpornością i myszy „bankowe” stanowiące sta-

*CMD jest jedyną w kraju  
jednostką uniwersytecką,  
która posiada certyfikat DLP  
na badania toksykologiczne  
wykonywane  
na zwierzętach*

Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Wyposażenie zostało uzupełnione ze źródeł europejskich w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego.

Centrum Medycyny Doświadczalnej jest nowoczesnym obiektem, do którego zadań należy hodowla

da zarodowe. W barierze eksperymentalnej zwierzęta utrzymywane są wyłącznie w klatkach indywidualnie wentylowanych IVC. Jednorazowo w pomieszczeniach hodowlanych może przebywać 4000 szczurów lub 18000 myszy. Pomieszczenia w części hodowlanej i w części eksperymentalnej są odizolowane od pomieszczeń ogólnie dostępnych poprzez śluzy osobowo-towarowe, natomiast dostęp do nich ograniczają zamki kodowe. Praca ze zwierzętami o statusie SPF (Specyficzny Pathogen Free - wolne od specyficznych patogenów) daje nam pewność powtarzalności wyników, ponieważ stan zdrowia tych zwierząt jest stale monitorowany na obecność patogenów zgodnie z wytycznymi FELASA (Federacji Europejskich Stowarzyszeń Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych).

Najwyższa jakość hodowli oraz spełnianie rygorystycznych standardów reżimu sanitarnego stanowią pierwszorzędną wizytówkę Centrum Medycyny Doświadczalnej. Dzięki wzorowym warunkom utrzymywania oraz doświadczeniu personelu, zwierzęta hodowane w Centrum znajdują nabywców wśród firm farmaceutycznych i zewnętrznych ośrodków akademickich. Do chwili obecnej wyhodowano w Centrum ponad 175 tys. zwierząt laboratoryjnych, w tym ponad 16 tys. myszy transgenicznymi. Od roku 2007 współpracę z Centrum Medycyny Doświadczalnej nawiązało ponad 40 jednostek, co zaowocowało sprzedażą zwierząt za kwotę ponad 3,5 miliona złotych.

Modele zwierzęce utrzymywane w Centrum służą do nowatorskich eksperymentów prowadzonych w ramach badań immunologicznych, onkologicznych, dermatologicznych, endokrynologicznych, a także w badaniach nad przeszczepami. Doskonała jakość wykonywanych doświadczeń została wyróżniona poprzez przyznanie Centrum Medycyny Doświadczalnej certyfikatu Good Laboratory Practice (GLP, Dobra Praktyka Laboratoryjna). Warto podkreślić, iż Centrum jest pierwszym ośrodkiem akademickim w Polsce, jaki odznaczono wspomnianym certyfikatem. To właśnie w Centrum Medycyny Doświadczalnej prowadzone są badania nad potencjalnymi lekami, ich właściwościami fizykochemicznymi, farmakokinetycznymi i toksycznymi. Rygory pracy są najwyższe, ponieważ przy testowaniu substancji chemicznych o możliwych właściwościach leczniczych nie można pozwolić sobie na żadne niedociągnięcia. W zamian za spełnienie wysokich kryteriów, wyniki badań z laboratorium odznaczone certyfikatem GLP są niepodważalne i uznaje się je na całym świecie. Nic więc dziwnego, że do Centrum zgłaszają się firmy farmaceutyczne i zewnętrzne ośrodki akademickie z prośbą o prowadzenie badań właśnie w tej jednostce. Doświadczenie i profesjonalizm zespołu z Centrum Medycyny Doświadczalnej pozwala na prowadzenie hodowli zwierząt i badań doświadczalnych zgodnie ze standardami europejskimi. ■

**PROF. DR HAB. JACEK NIKLIŃSKI,**  
KIEROWNIK CENTRUM MEDYCYN Y DOŚWIADCZALNEJ

**P**owierzchnia Centrum Medycyny Doświadczalnej to ponad 1500 m<sup>2</sup>, na której znajdują się: część eksperymentalna wraz z laboratoriami diagnostycznymi oraz salami operacyjnymi, część hodowlana, kwarantanna oraz część gospodarcza.

### Hodowla

W części tzw. hodowlanej znajdują się: 10 pokoi hodowlanych (każdy po ok. 20 m kw.), dwa magazyny na sterylny sprzęt, dwie śluzy towarowe (czysta i brudna) oraz śluza osobowa składająca się z prysznicza oraz czystej i brudnej szatni, dwa przelotowe autoklawy, przez które sprzęt dociera do bariery oraz okienko podawcze łączące blok hodowlany z barierą eksperymentalną przeznaczone do przekazywania zwierząt do doświadczeń. Tu również są rygorystyczne przepisy: zwierzęta przekazywane są w szczelnie zamkniętych, sterylnych klatkach IVC (indywidualnie wentylowanych), co zabezpiecza je przed kontaminacją podczas transportu.

Wszystkie pokoje hodowlane mają nowoczesny system wentylacyjny, dzięki któremu zapewnione są, i stale kontrolowane, odpowiednie warunki: nadciśnienie, temperatura 22°C +/- 2°C, wilgotność ok. 55%, 15 wymian powietrza w pomieszczeniu na godzinę (prędkość nie przekracza 0,3 m/s), dzień świetlny 12/12. W pomieszczeniach zamontowane są również kamery podglądowe, które przez całą dobę monitorują zwierzęta.

Zwierzęta i pomieszczenia są okresowo kontrolowane: zgodnie z zaleceniami FELASA raz na kwartał sprawdzany jest stan zdrowia zwierząt (patomorfologia, bakteriologia, wirusologia, parazytologia), okresowo przeprowadzana jest również kontrola sterylności pomieszczeń.

### Część eksperymentalna

Drugą, równie istotną, częścią CMD jest ta do przeprowadzania doświadczeń - tzw. część eksperymentalna za barierą. W jej skład wchodzi:

- siedem pomieszczeń dla zwierząt za barierą eksperymentalną, w tym pokój do przeprowadzania eksperymentów w obniżonej temperaturze oraz salę sekcijną, pomieszczenia dla zwierząt zapewniające optymalne warunki ich utrzymania (klimatyzacja zapewnia stałą temperaturę i wilgotność powietrza), oświetlenie 12/12 godzin lub możliwość pracy w całkowitym zaciemnieniu - lampy światła czerwonego, 15-krotna wymiana powietrza na godzinę, nadciśnienie, całodobowa kontrola pomieszczeń dzięki systemowi kamer oraz możliwość prowadzenia zapisu obrazu przez 72 godziny,

- pomiędzy salami operacyjnymi, a pokojami dla zwierząt za barierą eksperymentalną jest okno podawcze gwarantujące utrzymanie właściwego statusu zdrowotnego SPF.

W strukturach organizacji jednostki planowane jest przygotowanie pomieszczenia do wykonywania badań behawioralnych, wyposażonego w najnowocześniejszy sprzęt do tego typu eksperymentów.

Niezwykle istotne jest utrzymywanie myszy i szczurów w klatkach indywidualnie wentylowanych (IVC). Zapewnia to pełną separację zwierząt pod względem zdrowotnym w każdej klatce. Klatki otwierane są wyłącznie pod stacją wymiany klatek, dlatego ewentualnie zakażone zwierzęta

# Doświadczenia od środka

Zwierzęta hodowane w białostockim Centrum Medycyny Doświadczalnej mają warunki jak w pięciogwiazdkowym hotelu. **Czekają na nie komfortowe klatki, superczyste powietrze, zawsze właściwa temperatura i najlepsza z możliwych opieka medyczna.**

są w pełni izolowane od zwierząt zdrowych przebywających w tym samym regale. Powietrze do i z każdej klatki dostarczane jest oddzielnie, dzięki temu nie ma ryzyka kontaminacji zdrowotnej zwierząt. Daje to pewność utrzymania zwierząt w statusie SPF podczas całego trwania eksperymentu, nawet przy bardzo długich doświadczeniach.

## Sale operacyjne

Centrum Medycyny Doświadczalnej posiada dwie nowoczesnie wyposażone sale operacyjne przystosowane do wykonywania skomplikowanych zabiegów chirurgicznych. Obie sale są klimatyzowane (stały pomiar temperatury i wilgotności). Bariera eksperymentalna jest połączona ze sterylnie czystymi salami operacyjnymi za pomocą okienka podawczego, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie zwierząt w standardzie SPF. W pomieszczeniu pomiędzy salami znajduje się system do rekonwalescencji zwierząt, dzięki któremu zwierzęta szybko wracają do zdrowia po przebytych operacjach - jeśli wymaga tego procedura badawcza. W obu salach znajdują się doprowadzenia gazów medycznych (tlen, próżnia, podtlenek azotu i sprężone powietrze) oraz bezcieniowe lampy operacyjno-zabiegowe i podgrzewane stoły operacyjne. W głównej sali operacyjnej znajduje się również kolumna anestezjologiczno-chirurgiczna a obie sale wyposażone są w nowoczesne systemy do anestezji zwierząt.



Klimatyzowane klatki dla zwierząt



Sala operacyjna

W CMD możliwe jest wykonywanie specjalistycznych badań oraz konsultacji naukowych:

- badania toksyczności substancji chemicznych na gryzoniach
- badania biodostępności leków
- analiza stężenia leków w matrycach biologicznych (osocze, mocz, tkanki),
- badania histopatologiczne
- hematologia i biochemia kliniczna.

Centrum Medycyny Doświadczalnej jest jedną z nielicznych jednostek w kraju pozwalającą na prowadzenie badań eksperymentalnych wraz z przeprowadzaniem zabiegów operacyjnych w warunkach SPF (*Specific Pathogen Free*)

## Laboratoria

W ogólnodostępnej części budynku Centrum Medycyny Doświadczalnej znajdują się liczne laboratoria przeznaczone do pracy z materiałem biologicznym. Ta strefa obejmuje 8 laboratoriów wraz z wyposażeniem do pracy z materiałem biologicznym:

- Pracownia Hodowli Tkanki,
- Laboratorium Endokrynologiczne,
- Pracownia Mikrobiologiczna,
- Pracownia Toksykologiczna,
- Laboratorium Morfologiczne,
- Pracownia Analityki Medycznej
- Pracownia aparatury Medycznej

## Kwarantanna

Centrum Medycyny Doświadczalnej daje możliwość sprowadzenia do jednostki zwierząt z certyfikowanych pol-



skich i europejskich hodowli. Do tego celu zaprojektowano kwarantannę, z wejściem z zewnątrz poprzez służę z kurtyną powietrzną, własnym autoklawem 400 l, 3 pokojami wyposażonymi w system indywidualnie wentylowanych klatek (IVC), komorą laminarną do wymiany klatek, okienkiem podawczym i oddzielną obsługą. Pomieszczenia kwarantanny są klimatyzowane, zapewniając takie same warunki zarówno w hodowli, jak i w eksperymencie.

CMD spełnia najnowocześniejsze standardy, w strukturach ma także część brudną i czystą zmywalną wraz ze sterylizatornią oraz zaplecze gospodarcze.

Centrum Medycyny Doświadczalnej, oprócz działalności obejmującej hodowlę i opiekę nad zwierzętami laboratoryjnymi oraz wykonywanie eksperymentów na tych zwierzętach, prowadzi również przedsięwzięcia o charakterze szkoleniowym, szkoląc pracowników nowo powstających zwierzętarni z całej Polski.

### Z Białegostoku w Polskę

Zwierzęta hodowane w CMD są wykorzystywane przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ale także trafiają do innych jednostek naukowych i firm farmaceutycznych w całej Polsce. Odbiorcami są m.in.:

- Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie,
- Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie
- Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- Uniwersytet Warszawski
- Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. J. Kielanowskiego PAN, Jabłonna
- Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa
- Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław
- Uniwersytet Medyczny, Lublin
- Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN, Olsztyn
- Uniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Zakład Neurofizjologii
- Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt, Jastrzębiec
- Instytut Przemysłu Organicznego, oddział w Pszczynie

Centrum wykonuje również badania na zlecenie firm komercyjnych. ■

**MGR AGNIESZKA POPIELSKA,  
DR INŻ. KATARZYNA KISIEL,  
MGR MAGDALENA ZARON-TEPEREK,  
PROF. DR HAB. JACEK NIKLIŃSKI**

**B**udynek CMD zajmuje łączną powierzchnię 1514m<sup>2</sup>, na której wydzielono odrębne strefy w zależności od funkcji i przeznaczenia. Na ponad połowie tej powierzchni realizowane są badania *In Vivo* oraz *In Vitro*. Głównym obszarem jest tzw. bariera eksperymentalna, w której znajdują się oddzielone systemem śluz, pomieszczenia utrzymania zwierząt w eksperymencie, sala sekcyjna oraz pracownia behawioralna. Tuż obok usytuowane są laboratoria (m.in. toksykologiczne, morfologiczne) wraz z dwiema salami operacyjnymi z przedsiónkami oraz pokojami przechowywania materiałów biologicznych w warunkach kontrolowanych. Odrębny obszar stanowią pomieszczenia hodowli zwierząt i kwarantanny, archiwum, sterylizatornia oraz część gospodarcza. Po 10 latach funkcjonowania Centrum Medycyny Doświadczalnej możemy stwierdzić, że powierzchnia, która przy projektowaniu budynku wydawała się być wystarczająca, dziś - ze względu na ilość wykonywanych badań i licznej współpracy z innymi jednostkami - stanowi pewne ograniczenie i zmusza zarządzających CMD do bardzo szczegółowego planowania badań i organizowania pracy całego personelu.

Dzięki wykwalifikowanemu personelowi posiadającemu wieloletnie doświadczenie w prowadzeniu badań naukowych, nowoczesnej wyposażonej jednostce, a także hodowli zwierząt laboratoryjnych o potwierdzonym statusie zdrowotnym SPF (Specific Pathogen Free), CMD jest ważnym partnerem zarówno dla instytucji naukowych, uczelni wyższych, konsorcjów naukowo-biznesowych, jak i dla samego przemysłu farmaceutycznego, chemicznego, spożywczego etc.

Centrum Medycyny Doświadczalnej jest wykonawcą lub współwykonawcą badań naukowych, których pomysłodawcami i/lub kierownikami projektów są pracownicy naukowcy uczelni medycznych, rolniczych. Z założenia CMD stanowi zaplecze badawcze dla pracowników Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz białostockich szpitali. W naszej jednostce swoje badania realizują m.in.:

### Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, UMB

- Ocena roli 12/15-lipoksygenazy (12/15 ALOX) w rozwoju procesu zapalnego oraz przebudowy dróg oddechowych w eksperymentalnym modelu astmy indukowanej alergenami roztoczy kurzu domowego
- Ocena roli 12/15-lipoksygenazy (12/15 ALOX) w patogenezie włóknienia płuc w oparciu o eksperymentalny model włóknienia płuc indukowanego bleomycyną

### Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, USK Białystok

- Współdziałanie czynników środowiskowych (palenie papierosów) i genetycznych (mutacja K-Ras) w procesie rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki i raka trzustki u myszy
- Ocena komórkowych i molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za korzystny wpływ palenia papierosów na przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u myszy
- Wpływ palenia papierosów na rozwój przewlekłego zapalenia trzustki i raka trzustki u myszy

# Centrum badań niezwykłych

Kiedy 10 lat temu Centrum Medycyny Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku się otwierało, było jedną z najnowocześniejszych placówek w kraju i w Europie. **Czy nadal tak jest? Jak CMD zmieniało się przez te lata? Z jakimi jednostkami współpracuje i jakie badania wykonuje?**

- Wpływ stosowania antybiotyków w okresie wczesnorozwojowym na układ odpornościowy myszy
- Analiza wpływu zmian składu mikrobiomu jelitowego na rozwój nieswoistych chorób zapalnych jelit i raka jelita grubego u myszy

## Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, UMB

- Ocena wpływu równoczesnej blokady 12/15-lipoksygenazy (12/15ALOX) i cyklogenaz (COX) na rozwój procesu zapalnego oraz przebudowy dróg oddechowych w eksperymentalnym modelu astmy indukowanej alergenami roztoczy kurzu domowego

## Samodzielna Pracownia Biofarmacji, UMB

- Analiza potencjału antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego białek immobilizowanych na nanocząsteczkach

## Zakład Farmacji Stosowanej, UMB

- Ocena synergistycznego efektu hipoglikemicznego alinianu sodu i metforminy w postaci mikrosfer oraz ich wpływ na farmakokinetykę leku.

## Zakład Farmakoterapii Monitorowanej, UMB

- Układ RANKL/Osteoprotegeryna-sojusznic czy przeciwnik kalcyfikacji naczyń modelu przewlekłej choroby nerek u szczura

## CMD/ Zakład Toksykologii, UMB

- Ocena toksykologiczna imidaklopridu w badaniu 28-dniowym toksyczności dawki powtarzanej doustnej

## SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku

- Ocena wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na ekspresję czynników regulujących angiogenezę u myszy z wyciszonym genem 12/15 ALOX.

CMD jako jednostka multidyscyplinarna współpracuje również z:

- Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym w ramach prac badawczo-rozwojowych nad produktami i urządzeniami dla medycyny i stomatologii oraz weterynarii.
- Choroby nowotworowe u ludzi (patogeneza raka endometrium).
- Instytutem Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie, w ramach czterech projektów:
- Badanie nowych cząsteczek w leczeniu nowotworów

wykazujących ekspresję receptora hormonu folikulo-tropowego (FSHR),

- Molekularny mechanizm transformacji nowotworowej komórek macierzystych/progenitorowych kory nadnerczy
- Rola czynnika transkrypcyjnego FOXN1 w procesie gojenia urazów skóry - od gojenia naprawczego z wytworzeniem blizny, poprzez bezbliznową regulację aż do niegojących się ran u chorych na cukrzycę.
- Nowe terapie endokrynne w rakach hormonozależnych

Centrum Medycyny Doświadczalnej jest także partnerem dla przemysłu farmaceutycznego, konsorcjów naukowo-biznesowych:

- Celon Pharma Sp.z.o.o. w ramach badań innowacyjnych leków i ich profili farmakokinetycznych, aktywności biologicznej, badań toksykologicznych.

W CMD badane są cząsteczki, które w niedalekiej przyszłości mają być lekami na: *choroby układu nerwowego* włączając w to schizofrenię, chorobę Alzheimera, demencję, płasawicę Huntingtona, depresję, *choroby metaboliczne* w tym cukrzycę typu II oraz otyłość oraz *nowotwory lite*: pęcherza, żołądka, endometrium oraz płuca

- Mabion S.A. w ramach oceny aktywności biologicznej leków
- ChM Sp.zo.o w ramach badań toksykologicznych materiałów bioresorbowalnych
- NanoVelos S.A. w ramach oceny toksyczności i skuteczności przeciwnowotworowej nowych cząsteczek o potencjalnych właściwościach antynowotworowych.

W CMD realizowane są niejednokrotnie badania i projekty, które odbywają się zgodnie z systemem jakości, jakim jest Dobra Praktyka Laboratoryjna (DPL). W tym miejscu warto przypomnieć, że od 2012 roku Centrum Medycyny Doświadczalnej posiada wdrożony system Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, którego potwierdzeniem jest przyznanie międzynarodowego certyfikatu zgodności wykonywanych badań z DPL.

Dobra Praktyka Laboratoryjna wymusza na Zarządzających Jednostką (czytaj Zarządzających CMD) oraz na wszystkich pracownikach obowiązek stosowania się do procedur, instrukcji i regulaminów, które stanowią fundament i podstawę funkcjonowania jednostki w systemie DPL. Narzucone odgórnie zasady postępowania podczas planowania, a następnie wykonywania badań, mogą stanowić pewne utrudnienie dla osób wykonujących część eksperymentalną badań.

## MAGDALENA ZARON-TEPEREK

KIEROWNIK PROGRAMU ZAPEWNIENIA JAKOŚCI

# Mały zwierzak, wielka sprawa

## Czarne, brązowe, białe i zupełnie łyse. Myszy i szczury.

Niektóre podatne na nowotwory, inne odporne na naświetlanie.  
To mieszkańcy Centrum Medycyny Doświadczalnej.

W CMD hodowane są szczury i myszy o statusie zdrowotnym SPF, sprowadzane z trzech renomowanych ośrodków hodowlanych na świecie: Jackson Laboratory, Charles River i Harlan Laboratory. Jest ich kilka gatunków.

### Stado niekrewniacze szczurów Wistar Cmdb:WI



Stado to zostało opracowane w Instytucie Wistar w 1906 roku do użytku w badaniach biologicznych i medycznych. Jest to pierwsze stado opracowane w czasie, kiedy jako zwierzę modelowe, głównie stosowało się mysz domową (*Mus musculus*). Do CMD w Białymstoku szczury Wistar zostały sprowadzone z Charles River Laboratories.

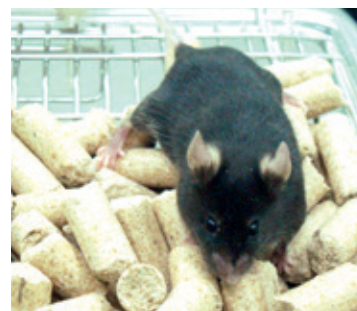
Jest to stado niekrewniacze o umaszczeniu albinotycznym. Obecnie są one jednymi z najbardziej popularnych szczurów używanych do badań laboratoryjnych. Charakteryzują się bardzo szeroką głową, długimi uszami i ogonem o długości, która nie przekracza długości korpusu. W zależności od obciążenia i diety maksymalna żywotność szczurów Wistar wynosi około 1200 dni (3,2 roku) dla samców i 1400 dni (3,8 lat) dla samic. Mediana długości życia wynosi 850 dni dla samców i 900 dni samic.

Szczury Wistar mają wyjątkowo wysoką zdolność reprodukcyjną. Zarówno samce i samice średnio są dojrzałe płciowo w wieku 2-3 miesięcy. Cykl płciowy wynosi 4-5 dni. Ciąża trwa 20-21 dni. Średnia liczebność miotu wynosi 10 osobników.

Stado Wistar jest uniwersalnym i szeroko wykorzystywanym modelem do badań medycznych i biologicznych. Jego podatność na występowanie spontanicznych nowotworów czyni go idealnym modelem do stosowania w badaniach onkologicznych i w badaniach nad procesem starzenia się organizmu. Ponadto model ten wykorzystywany jest w badaniach toksykologicznych, farmakokinetycznych, fizjologicznych oraz w badaniach nad chorobami zakaźnymi.

### Szczep wsobny myszy C57BL6/cmdb

Szczep został opracowany przez dr C.C. Little w 1921 roku. Little skojarzył przypadkowo dobrane myszy, wybierając z jednego miotu samicę i samca. Otrzymane potomstwo było fenotypowo czarne i brązowe. Poprzez dalsze



kojarzenie w bliskim pokrewieństwie ta sama krzyżówka dała początek szczepom C57BL i C57BR. Z Hall szczep ten trafił w 1948 roku do The Jackson Laboratory, a następnie do CMD.

C57BL/6 jest najczęściej używanym szczepem hodowanym. Jest to szczep wsobny o czarnym umaszczeniu w odróżnieniu do szczepu BALB/c jest odporny na napromieniowanie. Charakteryzuje się małą podatnością na występowanie spontanicznych mutacji, ma niską podatność na nowotwory, a jego krwiotwórcze komórki macierzyste wykazują znacznie opóźnione starzenie w stosunku do BALB/c i DBA/2. Myszy C57BL/6 wykazują wysoką podatność na otyłość wywołaną cukrzycą typu 2 i miażdżycą, wysoką zapadalność na mikroftalmię i inne powiązane nieprawidłowości oczu, wypadanie włosów związane z nadmiernym lizaniem futra oraz zwiększoną częstość występowania wodogłowia i wad zgryzu. U myszy C57BL/6 rozwija się również poważna i progresywna utrata słuchu w późniejszym życiu.

Myszy C57BL/6 charakteryzują się długą zdolnością rozrodczą. Miot może liczyć nawet do 20 młodych. Posiadają one dłuższe i bardziej regularne cykle owulacyjne od myszy DBA/2 i C3H/HeJ.

Szczep C57BL/6 Jest powszechnie stosowany jako szczep ogólnego przeznaczenia i jest podstawą dla pokolenia kongenicznego, zawierającego zarówno spontaniczne, jak i indukowane mutacje. Myszy C57BL/6 są wykorzystywane w wielu różnych obszarach badawczych m.in. badaniach układu krążenia, biologii rozwojowej, cukrzycy i otyłości, genetyce, immunobiologii, neurobiologii i w badaniach czuciowo-nerwowych. Szczep C57BL/6J był źródłem DNA dla międzynarodowej współpracy, która utworzyła pierwszy, wysokiej jakości szkic sekwencji genomu myszy. Myszy C57BL/6 są również powszechnie stosowane przy produkcji myszy transgenicznych.



## Szczep wsobny myszy BALB/cmdb

W 1913 roku Halsey J. Bagg z „Memorial Hospital” w Nowym Jorku opracował szczep o nazwie „Bagg Albino”. Następnie hodowane były wsobnie od 1923 roku przez McDowella. W 1935 roku doktor George Davis Snell przeniósł myszy te do Jackson Laboratory, skąd zostały sprowadzone do CMD.

Myszy BALB/c to szczep wsobny o umaszczeniu albinotycznym. Szczep charakteryzuje się niską zapadalnością na samorzutne nowotwory sutka, występują natomiast nowotwory jajnika, płuc, nadnerczy oraz arterioskleroza. Myszy te są wrażliwe na napromieniowanie, wykazują wysokie ciśnienie i szczególną wrażliwość na choroby górnych dróg oddechowych. Należą do myszy późno dojrzewających, ale o długotrwałej zdolności rozrodczej. Wahania wagowe między samcem i samicą są niewielkie. Myszy są stosunkowo odporne na dietę wywołującą miażdżycę, wykazują spontaniczne dystroficzne zwapnienia serca, są odporne na indukcję doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE)

Myszy laboratoryjne należą do zwierząt poliestrycznych. Dojrzałość płciową uzyskują w wieku 21 dni, jednak dojrzałość hodowlaną osiągają w wieku około dwóch miesięcy. Miot liczy od 4 do 10 młodych. Ciąża trwa 21 dni.

Szczep ten jest wykorzystywany w wielu różnych dziedzinach naukowych. Szczególnie często stosowany jest do badań immunologicznych między innymi do produkcji przeciwciał monoklonalnych z użyciem komórek pochodzących z komórek śledziony myszy BALB/c. Ze względu na stosunkowo częste zmiany w układzie naczyniowo-sercowym szczep ten jest powszechnie stosowany do badań nad tym układem. Ponadto szeroko wykorzystywane są w badaniach onkologicznych oraz w badaniach nad chorobami zakaźnymi.

## Szczep wsobny szczurów SHR/NHsd

### Szczep wsobny szczurów Wistar KyotoWKY/NCrl

Centrum prowadzi hodowlę myszy z defektami immunologicznymi. Szczep ten został sprowadzony z firmy The Jackson Laboratory:

- heterozygoty CBy.Cg-Foxn1<nu>/cmdb



Hodowla myszy szczepów wysokowy-specjalizowanych stanowi dumę Centrum Medycyny Doświadczalnej.

Drugą bardzo ważną częścią działu hodowli zwierząt laboratoryjnych jest hodowla zwierząt genetycznie modyfikowanych (GMO). W Centrum namnażane są następujące szczepy transgeniczne:

- B6.129S2-IL6/cmdb - wykorzystywany w badaniach nad chorobą Alzheimera
- B6.129S2-Alox15<tm1Fun>/cmdb - Homozygotyczne myszy z niedoborem (12/15-LOX), zmutowane. Zaburze-

nie mieloproliferacyjne (podobne do ludzkiej przewlekłej białaczki szpikowej). Zmutowane myszy mogą być użyteczne w badaniach zaburzeń mieloproliferacyjnych, przewlekłej białaczki szpikowej, raka i innych.

- C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J - Szczep myszy transgenicznych C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J wykazuje ekspresję białka wzmocnionej zielonej fluorescencji (EGFP, ang. enhanced green fluorescent protein). Twórcą szczepu myszy C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J był zespół dr. Masaru Okabe z Osaka University, który stworzył cząsteczkę cDNA kodującą białko EGFP z natywnej formy białka zielonej fluorescencji (GFP, ang. green fluorescent protein), wyizolowanej z meduzy *Aequorea victoria*. Cząsteczka cDNA EGFP znajduje się pod kontrolą promotora kurzej  $\beta$ -aktyny i wzmacniacza cytomegalowirusa i w rezultacie u myszy C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J wykazuje zieloną fluorescencję, we wszystkich typach komórek poza erytrocytami i sierścią, w wyniku ekspozycji na źródło światła o długości fali 488 nm (Okabe et al., FEBS Lett. 1997). Stabilność genetyczna i fenotypowa jest utrzymywana poprzez system kojarzenia (inbred C57BL/6 x hemizygota Tg(CAG-EGFP)10sb/J). Białko EGFP nie wykazuje toksyczności i nie wpływa na fizjologię żywego organizmu myszy. W związku z powyższym myszy EGFP oraz ich tkanki używane są w badaniach z użyciem mikroskopii fluorescencyjnej i konfokalnej, zarówno in vivo, jak też in vitro.
- B6.Cg-Tg(alb-cre)21Mgn/J - wykorzystywany w badaniach nad nowotworami tarczycy i wątroby
- MIR146a ROSAKI IB4 - wykorzystywany w badaniach nad nowotworami tarczycy i wątroby
- B6.cg-Tg(UBC-cre/ESR1)1Ejb/J - wykorzystywany w badaniach nad nowotworami tarczycy i wątroby
- DBA/2J - wykorzystywany w badaniach onkologicznych
- B6129S7;Inhbatm1Zuk/J - wykorzystywany w badaniach onkologicznych
- STOCK Gata4tm1.1Sad/J - wykorzystywany w badaniach onkologicznych
- B6Ei.129S1(Cg)-Zfp2tm2Sho/Eij - wykorzystywany w badaniach onkologicznych
- FVB-Tg(Nr5a1-cre)2Lowl/J - wykorzystywany w badaniach onkologicznych

Trzy szczepy: B6.Cg-Tg(alb-cre)21Mgn/J, MIR146aROSAKIIB4, B6.cg-Tg(UBC-cre/ESR1)1Ejb/J wykorzystywane były w unijnym projekcie badań nad nowotworami tarczycy i wątroby, prowadzonymi wspólnie z Katedrą Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Innowacyjne badania myszy GMO dostarczają istotnych implikacji praktycznych, które przyczynią się do wprowadzenia nowych strategii terapeutycznych.

**LEK. WET. KRZYSZTOF TOMKIEL,**  
**MGR AGNIESZKA POPIELSKA,**  
**DR INŻ. KATARZYNA KISIEL,**  
**MGR MAGDALENA ZARON-TEPEREK,**  
**PROF. DR HAB. JACEK NIKLIŃSKI**