

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Rola POLR1D w rozwoju i przerzutowaniu nowotworu jelita grubego**

2. Czas trwania projektu: **36 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **nowotwór jelita grubego, POLR1D, przerzutowanie, transkrypcja**

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.

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym nowotworem na świecie, a zachorowalność na niego i śmiertelność z jego powodu ciągle rosną. Jeszcze gorzej statystyki te wyglądają w Polsce, gdzie rak jelita grubego jest drugim nowotworem pod względem częstości zachorowań i drugą przyczyną zgonów pacjentów onkologicznych. Molekularna patogeneza tej choroby nie jest dobrze poznana. Nie ma także leków, które gwarantują jej wyleczenie. W zaawansowanych stadiach choroby, duży problem stanowi przerzutowanie komórek nowotworowych do takich organów jak wątroba i płuca. Dlatego badania nad czynnikami i mechanizmami odpowiedzialnymi za powstawanie i rozwój nowotworu jelita grubego są ważne i potrzebne.

Nadrzędnym celem badań objętych wnioskiem jest określenie jak manipulacja poziomem ekspresji POLR1D wpływa na rozwój i przerzutowanie ludzkich komórek nowotworowych w ortotopowym modelu heteroprzeszczepu raka jelita. Jest on modelem preferowanym w kontekście raka jelita grubego, umożliwiającym wiarygodne odtworzenie ludzkiej choroby, ze względu na uwzględnienie interakcji komórek z niszą oraz możliwość badania przerzutowania komórek, co nie jest możliwe w przypadku podskórnego modelu heteroprzeszczepu. Poznanie nowych ścieżek

molekularnych, które stymulują proces nowotworzenia pomoże lepiej zrozumieć patogenezę raka jelita grubego i dostarczy nowych, potencjalnych celów terapii tej choroby. Te z kolei mogą w przyszłości umożliwić stworzenie nowych, skutecznych leków.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, 72 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą literaturę w zakresie objętym wnioskiem badawczym. Wskazują one na potencjalną rolę POLR1D w patogenezie raka jelita grubego, która również rysuje się z naszych badań *in vitro*. Do tej pory pro-nowotworowa rola POLR1D *in vivo* została potwierdzona w modelu podskórnym heteroprzeszczepu. Niemniej jednak dokładne mechanistyczne badania w układzie *in vivo* nie zostały przeprowadzone. Ponadto, w odróżnieniu od najczęściej stosowanych modeli raka jelita (takich jak mutacja w genie APC lub podskórne przeszczepy ludzkich komórek raka jelita), model ortotopowy daje możliwość zaobserwowania przerzutów, które stanowią największe niebezpieczeństwo w przebiegu raka jelita grubego. Poprzez użycie modelu ortotopowego raka jelita grubego, połączonego z dokładną analizą biochemiczną i histologiczną, chcemy jak najdokładniej określić rolę POLR1D w patogenezie tej choroby.

Badania przedstawione w obecnym wniosku zostaną przeprowadzone z zastosowaniem zasady 3R (replacement, reduction, refinement).

ZASTĄPIENIE: Przed przystąpieniem do eksperymentów w zwierzęcych modelach onkologicznych wykonane zostały liczne eksperymenty z użyciem modeli *in vitro*, które jednak nie są w stanie odpowiedzieć na pytanie o rolę POLR1D w przerzutowaniu komórek nowotworowych i wzroście guza. W eksperymentach tych potwierdzono, że zasadne jest użycie linii ludzkich komórek nowotworowych jelita grubego do dalszych etapów realizacji onkologicznych projektów badawczych. Modyfikacja komórek nabłonka jelita grubego pozwoli na ocenę ich potencjału onkogenego. Jednak jest ona możliwa jedynie przy użyciu modelu zwierzęcego.

OGRANICZENIE: Model ortotopowy raka jelita grubego został przez nas zoptymalizowany, dlatego nie spodziewamy się strat osobników. Ponadto, na podstawie własnych doświadczeń wiemy, że przewidziana liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę są wystarczające do przeprowadzenia analizy porównawczej tempa wzrostu guzów nowotworowych i przerzutowania oraz rzetelną ocenę roli POLR1D w patofizjologii raka jelita grubego.

UDOSKONALENIE: Użyte do eksperymentów zwierzęta będą pochodzić z hodowli własnej. W trakcie trwania całego doświadczenia myszy będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich procedury zostaną przeprowadzone przez wykwalifikowane i doświadczone osoby. Zwierzęta będą utrzymywane w warunkach SPF, w wentylowanych klatkach. Środowisko, w którym będą utrzymywane zwierzęta będzie wzbogacone w odpowiednie materiały, które przyczyniają się do urozmaicenia

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

otoczenia, a także przyczynia się do dobrostanu myszy (materiał gniazdujący, drewniane klocki). Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały zoptymalizowane oraz wybrane tak, aby eliminowały lub ograniczały do minimum ból i cierpienie. Procedury będą przeprowadzone przez doświadczony personel co pozwoli zminimalizować czas i zmniejszyć stres zwierząt. Wczesne, humanitarne zakończenie procedury nastąpi w sytuacji, gdy u zwierząt zaobserwowane zostanie pogorszenie stanu zdrowia, a także u myszy z wyraźnym guzem nowotworowym (o objętości ponad 2000 cm³) zostaną poddane eutanazji. Wszystkie te czynności mają na celu ograniczenie do minimum stresu oraz bólu u zwierząt.

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.