

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „**Rola receptora SorLA w mikrogleju infiltrującym glejaki.**”

2. Czas trwania projektu **2 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **glejak wielopostaciowy, mikroglej, cytokiny, SorLA, VPS10P**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **A. Badania podstawowe**

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.

Glejaki wielopostaciowy jest agresywnym guzem mózgu związanym z krótką przeżywalnością pacjentów. Glejaki charakteryzują się wysokim napływem mikrogleju - komórek układu odpornościowego, które powinny stanowić pierwszą linię obrony. Jednakże pod wpływem sygnałów wysyłanych przez komórki glejaka, mikroglej zaczyna wspierać rozwój guza zamiast mu przeciwdziałać.

Wyniki naszych wstępnych badań wskazują, że w mikrogleju infiltrującym glejaki dochodzi do nadprodukcji białka SorLA oraz że białko to może odgrywać ważną rolę w regulacji funkcji mikrogleju, w szczególności w hamowaniu funkcji obronnych tych komórek.

Celem planowanych badań jest dalsza weryfikacja tych obserwacji w mysim modelu glejaka i

określenie, czy białko SorLA produkowane przez mikroglej pełni istotną rolę promowaniu w rozwoju guza. W tym celu porównamy rozwój guzów w myszach typu dzikiego (WT) oraz pozbawionych białka SorLA (SorLA-KO). Ponadto, zbadamy poziom czynników zapalnych w próbkach mózgow pochodzących z tych doświadczeń i przeprowadzimy wstępne badania oceniające napływ mikrogleju do guza w myszach WT i SorLA-KO. Badania te pozwolą na stwierdzenie czy białko SorLA sprzyja rozwojowi glejaka, co przyczyni się do lepszego poznania patogenezy tej choroby.

W planowanych doświadczeniach wywołamy wzrost guzów w mózgach myszy. Duże guzy mogą wywołać szkodę u zwierząt w postaci fizycznych objawów np. spadku wagi (zaobserwowanych we wcześniejszym doświadczeniu w naszym laboratorium przy niektórych 28-dniowych guzach). Planujemy zakończyć doświadczenie przed możliwym wystąpieniem takich objawów (maksymalnie 25-dniowe guzy), aby zminimalizować ból i dystres zwierząt. W przypadku ewentualnego zaobserwowania fizycznych oznak rozwoju guza, zastosujemy humanitarny punkt końcowy, czyli wcześniejsze uśmiercenie zwierząt w celu zakończenia ich cierpienia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Projekt zakłada wykorzystanie 12 myszy C57BL/6 WT oraz 12 myszy C57BL/6 SorLA-KO, a więc łącznie **24 myszy**, w wieku 10-16 tygodni.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazie danych PUBMED.

Wykorzystałam słowa kluczowe:

SorLA, glioma, microglia, VPS10P, TNF, cytokine, inflammation

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

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

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: Białko SorLA pełni istotną rolę w fizjologii i patologii mózgu. Mimo, że SorLA jest białkiem uważanym za typowo neuronalne, pewne dane wskazują na jego potencjalną indukcję w mikrogleju infiltrującym glejaki. Istnieją również dane wskazujące na potencjalną rolę SorLA w kontroli wydzielania cytokin i reakcji zapalnej.

B. Brak jest danych dotyczących: roli białka SorLA w mikrogleju infiltrującym glejaki, a w szczególności wpływu usunięcia tego białka na aktywność mikrogleju, wydzielanie cytokin prozapalnych przez mikroglej i na wzrost glejaka.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku: poznania nowych mechanizmów kluczowych dla rozwoju i progresji glejaka, w szczególności poznania roli białka SorLA w mikrogleju infiltrującym glejaki i co za tym idzie roli tego receptora w patogenezie glejaka.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na: przygotowaniu rzetelnej publikacji naukowej, opisującej rolę białka SorLA w mikrogleju infiltrującym glejaki i jego znaczenie dla wzrostu tych guzów. Planowane doświadczenie będzie pierwszym tego typu przeprowadzonym z użyciem myszy SorLA-KO, a więc zdobyta wiedza pozwoli także na właściwe planowanie dalszych doświadczeń badających podobną tematykę.

Zasada zastąpienia

Przeprowadziliśmy badania wstępne wykorzystując modele nie-zwierzęce, t.j. hodowle *in vitro* mysiego mikrogleju typu dzikiego i SorLA-KO. Wyniki naszych badań wskazują na rolę białka SorLA w przeciwzapalnej aktywności mikrogleju, która jako taka ma ogromne znaczenie dla rozwoju glejaków. Dalsza weryfikacja naszej hipotezy o kluczowej roli białka SorLA w kontroli aktywności mikrogleju infiltrującego glejaki i co za tym idzie dla wzrostu guza nie może być przeprowadzona w modelu *in vitro*. Tylko stworzenie warunków naturalnych dla rozwoju guza umożliwi określenie roli białka SorLA w aktywności mikrogleju infiltrującego glejaki. Ze względu na złożoność badanego procesu, a w szczególności na występowanie ścisłej interakcji pomiędzy komórkami glejaka a mikroglejem i innymi komórkami otaczającymi rozwijającego się guza, badania z wykorzystaniem zwierząt kręgowych z prawidłowo działającym układem odpornościowym są niezbędne do osiągnięcia celu doświadczenia. Wybrany przez nas model doświadczalny glejaka mysiego jest powszechnie wykorzystywany do badań

nad rozwojem glejaków i ich mikrośrodowiskiem.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają wykorzystanie najmniejszej możliwej liczby zwierząt w poszczególnych grupach pozwalających na rzetelne przeprowadzenie planowanych doświadczeń i osiągnięcia celów projektu. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników. Ponadto, doświadczenia zaplanowano tak, aby to samo zwierzę mogło zostać wykorzystane do zbadania kilku różnych parametrów.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Przez cały okres trwania eksperymentu regularnie będzie kontrolowany stan zdrowia zwierząt oraz ich masa ciała, w celu wykrycia wszelkich oznak dystresu lub cierpienia. W przypadku wystąpienia takich objawów (spadek masy ciała, zaburzenia poruszania się, atypowe zachowanie, nieprzyjmowanie pokarmu) zwierzę będzie wyeliminowane z dalszych czynności oraz będzie poddane humanitarnemu uśmierceniu.

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.