

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Rola miRNA w biologii mięśniaków macicy”

2. Czas trwania projektu 01.09.2019r. – 01.06.2024r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) miRNA, mięśniaki macicy, xenografty, octan uliprystalu

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.

Mięśniaki macicy to najczęstsze nowotwory łagodne żeńskich narządów płciowych.

Występują u 40-70% kobiet i są wiodącym wskazaniem do usunięcia macicy (histerektomii) u kobiet w wieku rozrodczym. Oprócz uciążliwych objawów klinicznych takich jak ból brzucha, obfite i bolesne krwawienia miesięczne, są jedną z przyczyn niepłodności. Biologia, a także przyczyny rozwoju mięśniaków są złożone i jeszcze nie w pełni poznane. Z tego powodu brak jest obecnie skutecznego leczenia farmakologicznego tych guzów.

Ostatnie badania wykazały, że niekodujące RNA o długości 20-25 nukleotydów (mikroRNA, miRNA) mogą być regulatorami rozwoju mięśniaków macicy i wzrostu guza. Ponieważ miRNA moduluje ekspresję genów zaangażowanych w różne procesy związane z ich biologią, należy przeprowadzić więcej badań w celu wyjaśnienia funkcjonalnego znaczenia miRNA w genezie i patologii tej choroby.

Wyniki te skłoniły nas do zbadania i dokonania charakterystyki funkcjonalnej poszczególnych miRNA

w celu zrozumienia biologii mięśniaków macicy. Uważa się, że włóknienie i hormony steroidowe – szczególnie progesteron mają kluczowe znaczenie w rozwoju mięśniaków macicy. Obecnie najbardziej obiecującym lekiem wydaje się być octan uliprystalu (UA), selektywny modulator receptora progesteronowego. Badania naukowe dowodzą, że miRNA modulujące ekspresję genów związanych z procesem angiogenezy oraz włóknieniem wykazują wyższą ekspresję w mięśniakach macicy niż w prawidłowym myometrium. Jednym z mechanizmów przez który UA prowadzi do zmniejszenia guzów może być regulacja miRNA związanych z ww. procesami.

Używając myszy transgeniczných NOD.CB17-*Prkdc*<sup>scid</sup>/J jako biorców przeszczepów obcogatunkowych chcemy przetestować wpływ estradiolu, progesteronu, octanu uliprystalu i ich kombinacji na profil ekspresji genów docelowych regulowanych przez miRNA związanych z włóknieniem, angiogenezą

i przewlekłym stanem zapalnym w mięśniakach macicy.

Celem naukowym doświadczenia są badania podstawowe, które mogą być bardzo przydatne w zrozumieniu biologii mięśniaków macicy i w przyszłym leczeniu tych nowotworów.

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

50 samic myszy NOD.CB17-*Prkdc*<sup>scid</sup>/J

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

Wykorzystanie w doświadczeniu myszy transgeniczných NOD.CB17-*Prkdc*<sup>scid</sup>/J, które ze względu na mutację genu *Prkdc* nie produkują dojrzałych limfocytów T i B jest niezbędne, ponieważ mutacja ta skutkuje między innymi brakiem reakcji immunologicznej odpowiedzialnej za odrzucenie przeszczepów obcogatunkowych, w tym przeszczepów tkankowych nowotworów ludzkich. Wymieniony szczep myszy został opisany jako najlepszy model do eksperymentów z xenograftami mięśniaków macicy. Badania *in vitro* nawet przy użyciu bardzo dobrze scharakteryzowanych linii

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

komórkowych wyprowadzonych z danej tkanki, nie są w stanie w pełni odzwierciedlić zmian fizjologicznych zachodzących w procesie nowotworzenia oraz indywidualnej odpowiedzi organizmu na podawane substancje.

Liczba zwierząt użytych w eksperymencie tj. 50 osobników, jest ograniczona do minimum po uprzednim wykonaniu power analysis. Ponadto, na podstawie danych literaturowych, w których były wykonywane podobne eksperymenty wnioskujemy, że taka ilość osobników pozwoli na uzyskanie wyników istotnych statystycznie. Ponadto, minimalizujemy liczebność poprzez ograniczenie zmienności w grupie badanej. Wszystkie procedury wykonywane będą z troską o zminimalizowanie doświadczeń bólowych myszy. Podczas zabiegów myszy będą wprowadzane w stan narkozy (isofluran) oraz będą im podawane silne leki przeciwbólowe (buprenorfina). Ponadto, wykorzystanie w eksperymencie peletów z substancjami czynnymi ograniczy stres i ból zwierząt związany z ukłuciami oraz przenoszeniem ich w celu wykonania wstrzyknięcia.

W literaturze brak jest danych dotyczących dokładnego mechanizmu molekularnego działania octanu uliprystalu w komórkach mięśniaków macicy oraz jego wpływu na miRNA, pomimo, że jest stosowany w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy od 2012r. Mimo, że terapia UA skutkuje zmniejszaniem rozmiarów guza i ograniczeniem objawów klinicznych to nie prowadzi do pełnej regresji mięśniaków macicy. Ponadto, dotychczas w literaturze nie opisano patogenezy powstawania mięśniaków macicy w wyniku czego nie opracowano w pełni skutecznej metody leczenia farmakologicznego tych guzów.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku biologii mięśniaków macicy może mieć istotny wpływ na opracowanie skutecznego leczenia farmakologicznego tego schorzenia. Badanie związku miRNA ze zwłóknieniem, angiogenezą i przewlekłym zapaleniem w mięśniakach macicy może być bardzo ważne dla zrozumienia zależności między genami, miRNA, ko-aktywatorami oraz ko-represorami *in vitro* i *in vivo*, a to może pomóc w odpowiedzi na pytania dotyczące patogenezy tych guzów.

Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opisanu biologii mięśniaków macicy oraz wyselekcjonowaniu potencjalnych targetów, które mogą posłużyć do terapii farmakologicznej tych guzów może mieć istotne znaczenie kliniczne dla ludzi, a w przyszłości mogą prowadzić do diagnostycznych i terapeutycznych zastosowań w terapii mięśniaków macicy.

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.