

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola przysadkowych hormonów płciowych (SexH) i ich inhibitorów w regulacji biologii komórek nowotworowych raka płuc
2. Czas trwania projektu 01.09.2017-31.12.2019
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) rak płuc, przysadkowe hormony płciowe, inhibitory oksygenazy hemowej, przerzutowanie
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.

Hormony płciowe odgrywają ważną rolę w rozwoju i progresji licznych nowotworów, w tym raka płuc. Hormony przysadkowe są potencjalnymi czynnikami, które mogą wzmacniać migrację komórek nowotworowych i uczestniczyć w progresji raka płuc. Ich podwyższone stężenie odnotowano u pacjentów z rakiem płuc, a główną grupę ryzyka stanowią kobiety po okresie menopauzy, u których obserwuje się podwyższony poziom hormonów. Jednocześnie badania wskazują, że oksygenaza hemowa (HO-1) może stanowić potencjalny inhibitor migracji komórek nowotworowych. Kobaltowa protoporfiryna IX (CoPP) oraz inhibitor białka p38 - SB203580 regulują aktywność HO-1, stanowiąc w ten sposób potencjalny czynnik uczestniczący w procesie hamowania migracji komórek nowotworowych.

Celem zaplanowanego badania jest określenie in vivo wpływu przysadkowych hormonów płciowych na przerzutowanie komórek nowotworu płuc oraz roli drobnocząsteczkowych inhibitorów w przeciwdziałaniu przerzutowania bazując na dwóch metodach: 1) krótkoterminowe rozprzestrzenianie się komórek raka płuc po stymulacji hormonami płciowymi oraz w obecności inhibitorów receptorów dla hormonów; 2) długoterminowe przerzutowanie komórek raka płuc poddanych wcześniejszej stymulacji in vitro hormonami płciowymi.

Dokonana zostanie analiza molekularna PCR w czasie rzeczywistym w wybranych narządach. W efekcie będziemy mogli poznać skutki działania inhibitora na wzrost guza oraz jego unaczynienie oraz dokonać oceny stopnia „zagnieżdżania się” wstrzykniętych komórek raka płuc w różnych narządach.

Zwierzęta wykorzystane w badaniu narażone są na ośowiałość, znaczny spadek wagi czy niechęć do przyjmowania pokarmu i płynów.

Uzyskane w ten sposób wyniki, w powiązaniu z wynikami testów in vitro, pozwolą całościowo przedstawić propozycję **nowej strategii terapeutycznej** bazującej na odpowiedniej modulacji sygnałów dla receptorów hormonów płciowych u chorych na nowotwór płuc.

Powyższy opis obejmuje badania biologiczne o charakterze podstawowym obejmujące zagadnienia onkologiczne.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Gatunek	Wiek/stadium rozwoju	Liczba	Pochodzenie ¹	Nr w rejestrze hodowców/dostawców
Mus musculus	4-8 tygodni	360		

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA²

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono obecny stan wiedzy na temat realizowany w przedstawionym doświadczeniu w następujących bazach danych: Google Scholar, PUBMED, ScienceDirect, Web of Science, wykorzystując słowa kluczowe: lung cancer, pituitary sex hormones, metastatic model, xenotransplant mice, heme oxygenase-1 (HO-1), SCID/beige mice. Przedłożony plan doświadczenia obejmuje problematykę dotychczas niepodejmowaną w badaniach nad rolą hormonów przysadkowych w patogenezie i progresji nowotworu płuc. Dużo uwagi poświęcono zagadnieniom roli estrogenów w patogenezie raka płuc, ale jedynie nasz zespół przedstawił dane wskazujące na zaangażowanie hormonów przysadkowych oraz oksygenazy hemowej na biologię komórek raka płuc (in vitro), szczególnie w kontekście zmian hormonalnych u kobiet w okresie postmenopauzalnym, przy jednoczesnym wzroście zachorowania na nowotwór płuc w tej grupie wiekowej.

Metodyka doświadczenia została oparta na publikacjach traktujących o tematyce odnoszącej się do roli hormonów płciowych w procesach proliferacji oraz przerzutowania nowotworów, znajdujących się w kilku renomowanych czasopismach.

Model szczepu myszy CB17.Cg-PrkdcscidLyst bg/Crl (SCID/Beige) został wybrany do zaplanowanego doświadczenia ze względu na swą użyteczność w badaniach związanych z zaburzeniami immunologicznymi oraz w transplantologii. Szereg publikacji wskazuje, iż model myszy jest kompatybilny z modelem ludzkim pod względem mechanizmów przerzutowania nowotworu.

Dane uzyskane z planowanego doświadczenia dostarczą kluczowych informacji na temat roli przysadkowych hormonów płciowych (SexH) w regulacji biologii komórek nowotworowych oraz nowych istotnych

¹ Należy podać hodowcę lub dostawcę zwierząt

² Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

mechanizmów molekularnych zaangażowanych w ten proces, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów receptorów dla hormonów płciowych modulujących aktywność oksygenazy hemowej. Uzyskane wyniki umożliwią identyfikację nowych markerów diagnostycznych i rokowniczych u pacjentów z nowotworami płuc. Dane uzyskane w wyniku zaplanowanego doświadczenia mogą stanowić podstawę do opracowywania nowych, strategii terapeutycznych w innych typach nowotworów.

W celu zapewnienia jak najwyższego dobrostanu zwierząt, wykonanie doświadczenia oraz opieka nad nimi zostanie zapewniona przez personel mający duże doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Zastosowane indywidualnie wentylowane klatki o powierzchni ~500cm² zapewniają komfort przestrzenny zwierzętom.

Korzystając z narzędzi pozwalających oszacować liczebność grupy w doświadczeniu planowane jest zbadanie łącznie 360 osobników uwzględniając przy tym trzykrotne powtórzenie eksperymentu (dobry zwyczaj naukowy) w celu wykluczenia możliwości błędu lub przypadkowego (losowego) otrzymania wyników.

Nasz zespół posiada znaczące doświadczenie w pracy ze zwierzętami, włączając w to szczep myszy CB17.Cg-PrkdcscidLyst bg/Crl (SCID/Beige), a wszystkie procedury zostały zaplanowane na podstawie uzyskanej przez nas dotychczas wiedzy wyniesionej z eksperymentów przeprowadzonych z przeszłości tak, aby ryzyko niepowodzenia i konieczności powtarzania wnioskowanego doświadczenia zostało zminimalizowane.