

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Optymalizacja zwierzęcego modelu nowotworu jelita grubego

2. Czas trwania projektu: **12 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **rak 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. Mimo postępów, jakie zostały poczynione w walce z rakiem jelita grubego, nadal nie są w pełni poznane wszystkie aspekty molekularnej patogenezy tej choroby. Nie ma także leków, które gwarantują wyleczenie w 100%. W zaawansowanych stadiach choroby, duży problem stanowi przerzutowanie komórek raka jelita do takich organów jak wątroba i płuca. Dlatego bardzo ważne jest, aby dalej poszukiwać czynników i mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój tej choroby.

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. Badania te wymagają dobrego zoptymalizowania modelu badawczego. Model ortotopowy nowotworu jest 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, 15 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą literaturę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazie danych Pubmed i Google Scholar, posługując się słowami kluczowymi: nowotwór jelita grubego (colorectal cancer), mysie modele badawcze nowotworu jelita grubego (murine models of colorectal cancer), rola POLR1D w nowotworze jelita grubego (role of POLR1D in colorectal cancer).

ZASTĄPIENIE: Powszechnie używanym mysim modelem raka jelita to mutacja w genie APC lub podskórne heteroprzeszczepy ludzkich komórek raka jelita. Oba modele nie nadają się jednak do badania przerzutowania, gdyż w obu przypadkach ono nie występuje. Modele te umożliwiają tylko monitorowanie tempa wzrostu guza. U pacjentów cierpiących na raka jelita grubego, to jednak właśnie przerzutowanie jest największym problemem. Guzy pierwotne można stosunkowo łatwo usunąć. W naszym badaniu zostaną wykorzystane myszy NSG, którym zostaną wszczepione odpowiednio zmodyfikowane ludzkie komórki raka jelita HCT116, do ściany jelita grubego. Tylko taki układ umożliwi nam badanie przerzutowania i jego mechanizmu. Znając mechanizm będziemy mogli zidentyfikować potencjalne cele terapii.

OGRANICZENIE: W pojedynczym eksperymencie na każdą grupę przypadac będzie 5 myszy. Dotychczas przeprowadzone doświadczenia podobnego typu pozwoliły stwierdzić, że ta liczebność zwierząt jest minimalną, ale jednocześnie wystarczającą do przeprowadzenia odpowiedniej statystyki. Nasz zespół ma doświadczenie we wszczepianiu komórek nowotworowych do ściany jelita oraz w obrazowaniu USG małych zwierząt. Było ono udoskonalane podczas kolejnych eksperymentów. W związku z tym nie spodziewamy się strat wynikających z błędów w tej czynności.

UDOSKONALENIE: Zwierzęta użyte do doświadczeń pochodzić będą z hodowli zwierzętarni wydziałowej, w trakcie trwania eksperymentów będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich procedury będą przeprowadzone przez doświadczonych osoby. Pozwoli to na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy też bólem. Środowisko myszy zostanie wzbogacone o materiał gniazdujący oraz klocki drewniane, co zapewni im urozmaicenie otoczenia oraz przyczyni się do poprawy ich dobrostanu.

Głównym celem przeprowadzenia opisanych we wniosku badań jest optymalizacja modelu eksperymentalnego docelowo potrzebna do określenia roli jaką pełni białko POLR1D w przerzutowaniu komórek raka jelita grubego.

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

Uzyskane dane będą miały duże znaczenie poznawcze, ze względu na innowacyjność oraz potencjalnie aplikacyjny charakter w przypadku leczenia raka jelita grubego. Uzyskane wyniki będą prezentowane podczas konferencji międzynarodowych oraz publikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i o wysokiej randze.

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.