

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badania w ramach projektu: Terapie epigenetyczne w onkologii
2. Czas trwania projektu: 18 miesięcy
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): terapia antynowotworowa, biosynteza seryny, hydroksylazy prolinowe, modyfikacje epigenetyczne,
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.

Pomimo znacznych postępów w badaniach podstawowych i szerokiego wachlarza dostępnych terapii, choroby nowotworowe pozostają główną przyczyną zgonów. Poszukuje się wciąż nowych celów molekularnych by wprowadzić skuteczne formy leczenia różnych typów nowotworów. Zmiany epigenetyczne obejmujące deregulację ekspresji genów, mutacje w obrębie onkogenów, genów supresorowych czy tzw. genów naprawy DNA mogą przyczyniać się do niestabilności genetycznej, transformacji nowotworowej i rozwoju licznych nowotworów.

Celem projektu jest poszukiwanie nowych związków, inhibitorów szlaków biosyntezy seryny oraz hydroksylaz prolinowych i sprawdzenie ich działania jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Seryna, wytwarzana wewnątrzkomórkowo bądź pobierana z zewnątrz komórki, jest aminokwasem niezbędnym do prawidłowego metabolizmu komórki. W szlaku biosyntezy seryny kluczową rolę odgrywa enzym - dehydrogenaza 3-fosfoglicerynianowa (PHGDH). Co istotne szlak ten może pełnić istotną rolę w metabolizmie nowotworów, bowiem stwierdzono, że w komórkach czerniaka i nowotworów piersi dochodzi do amplifikacji locus 1p12 genu kodującego PHGDH i zwiększenia jego ekspresji.

Podsumowując, zahamowanie ekspresji PHGDH u pacjentów, u których stwierdzono nowotwory z amplifikacją tego genu może okazać się potencjalną metodą leczenia. Badania *in vivo* nad inhibicją PHGDH, a także podobnymi enzymami z powyższego szlaku może przyczynić się do opracowania nowych terapii antynowotworowych poprzez identyfikację inhibitorów zmian epigenetycznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

| Gatunek zwierząt | Płeć zwierząt | Liczba zwierząt |
|--|---------------|-----------------|
| <i>Mus musculus</i> , szczep CD-1 | samice | 940 |
| <i>Mus musculus</i> , szczep NOD/SCID | samice | 280 |
| łącznie | | 1220 |

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowywania wniosku i planowania analiz uwzględniono zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia, tj. zasady 3R:

Replace (zastąpienie): zaplanowane badania nie mogą zostać przeprowadzone poza żywym organizmem;

Reduce (ograniczenie): liczba zwierząt została ograniczona do minimalnej liczby potrzebnej do uzyskania statystycznie istotnych wyników; gdzie jest to możliwe grupy są ze sobą łączone, co zwiększa ich liczebność; zaplanowano analizy na kilku poziomach – na poziomie organizmu, tkanek oraz na poziomie molekularnym. Kompleksowe podejście do badań pozwala na maksymalizację danych uzyskiwanych z każdego zwierzęcia.

Refine (udoskonalenie): wykorzystywane zwierzęta są utrzymywane w warunkach SPF, w wentylowanych klatkach, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból i cierpienie. Warunki życia zwierząt doświadczalnych, „handling” oraz czynności badawcze są prowadzone przez wyspecjalizowany personel.

Materiał od zwierząt (krew obwodowa oraz narządy) będzie wykorzystany do szeregu analiz, takich jak analizy farmakokinetyczne, analizy histologiczne i immunohistochemiczne oraz analizy ekspresji genów i białek ważnych w rozwoju nowotworu. Tkanki będą również udostępniane innym badaczom.

Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla myszy, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczyć do minimum ból i stres zwierząt. Zwierzęta znajdować się będą pod opieką wykwalifikowanego personelu, w bardzo dobrych warunkach, przy zastosowaniu odpowiednich środków znieczulających czy humanitarnej eutanazji.

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