

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Rola MCPIP1 w rozwoju łuszczycy”

2. Czas trwania projektu 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) MCPIP1, skóra, łuszczyca, stan zapalny, Zc3h12a

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): 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.

Skóra zapewnia trwały kontakt pomiędzy ciałem a otoczeniem. Składa się ona z naskórka, skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. Naskórek zbudowany jest z kilku warstw, które odpowiedzialne są za prawidłowe funkcjonowanie tej tkanki. Najliczniejszy typ komórek obecny w naskórku to keratynocyty, jednakże poszczególne warstwy naskórka są również skolonizowane przez komórki odpornościowe, takie jak komórki Langerhansa czy dendrytyczne komórki T naskórka (DETC). Deregulacja któregośkolwiek z czynników biorących udział w odpowiedzi zapalnej oraz zachwianie równowagi pomiędzy komponentami skóry a środowiskiem mikrobiologicznym jest główną przyczyną rozwoju chorób skóry o podłożu stanu zapalnego, takich jak łuszczyca. Wiele modulatorów odpowiedzi zapalnej odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy naskórka. Białko MCPIP1, kodowane przez gen *ZC3H12A* jest negatywnym regulatorem stanu zapalnego dzięki swojej aktywności RNazy. Aktywność ta pozwala na degradację cytokin prozapalnych takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6. W celu dokładnego zbadania roli MCPIP1 w procesie rozwoju łuszczycy, niezbędne jest opracowanie modelu mysiego.

**Celem projektu jest określenie szczegółowej roli MCPIP1 w procesie rozwoju łuszczycy.** W projekcie wykorzystane zostaną myszy pozbawione genu *Zc3h12a* kodującego MCPIP1 w naskórku oraz makrofagach. W ramach projektu wykorzystane zostaną komplementarne metody zaadaptowane do badań rozwoju łuszczycy, takie jak indukcja mysiego modelu łuszczycy za pomocą kremu imikwimod, analiza stopnia rozwoju łuszczycy przy pomocy indeksu *PASI score*. Po zakończeniu eksperymentów pobrane tkanki zostaną przekazane do dalszych badań biochemicznych, histologicznych.

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

Gatunek: *Mus musculus*

Szczep: C57BL/6N

**Planowana sumaryczna ilość wykorzystanych zwierząt: 336**

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

Przed zaplanowaniem całego doświadczenia sprawdzono dostępną, istniejącą już wiedzę dotyczącą tematyki poruszanej we wniosku badawczym. Informacji szukano w bazach danych takich jak: PUBMED, Google Scholar, ScienceDirect oraz Web of Science (JCR).

Zastosowane słowa kluczowe: Skin diseases/Keratinocytes proliferation/psoriasis mouse model/skin inflammation/psoriasis/skin inflammation/IMQ/ imikwimod/MCPIP1/*Zc3h12a*

Dokonując szczegółowej analizy istniejących danych stwierdzono, że

- zastosowanie mysich modeli jest bardziej uzasadnione niż wykorzystanie linii komórkowych, które w pełni nie odzwierciedlają złożoności procesów zachodzących w skórze.
- z dotychczasowej wiedzy wynika, że białko MCPIP1 jest zlokalizowane w warstwie granularnej naskórka, a jego poziom wzrasta w trakcie różnicowania ludzkich pierwotnych keratynocytów. Ponadto, białko MCPIP1 jako RNaza ma kluczowe znaczenie w kontroli proliferacji i migracji keratynocytów.
- dodatkowo, wykazano, że poziom białka MCPIP1 jest zaburzony w skórze łuszczycowej pobranej od pacjentów. Wykazano również, że poziom mRNA MCPIP1 u myszy z wyindukowaną łuszczycą jest podwyższony, z kolei jego poziom spada u myszy pozbawionych receptorów dla IL-17.
- do tej pory liczne badania nad nowotworowymi liniami komórkowymi (neuroblastoma, ccRCC) wykazały, że białko MCPIP1 ma istotny wpływ na progresję nowotworową wpływając na proliferację, migrację, wzrost komórek, a także ich metabolizm oraz procesy angiogenezy.

Mysi model pozbawiony genu *Zc3h12a* w całym organizmie stanowi pewne ograniczenia, ponieważ myszy te spontanicznie rozwijają stan zapalny i umierają w 12-tygodniu życia. Dlatego, w tym projekcie stworzyliśmy unikatowy mysi model posiadający warunkowo wyłączony gen *Zc3h12a* w keratynocytach warstwy bazalnej naskórka.

Powyższe argumenty umacniają zasadność wykorzystania myszy pozbawionych ekspresji genu *Zc3h12a* w naskórku jako jednego z modeli służącego do badania wpływu białka MCPIP1 na procesy patofizjologiczne zachodzące w skórze. Uzyskanie danych z proponowanego projektu umożliwi nam pogłębienie wiedzy w zakresie nie tylko funkcji białka MCPIP1, ale także na temat funkcjonowania naskórka i przede wszystkich zaburzeń zachodzących w skórze co w przyszłości może pomóc w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych przeciwko chorobom skóry o podłożu stanu zapalnego.

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

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.