

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „**Rola FGFR2 (receptor czynników wzrostu dla fibroblastów) w procesach powstawania, progresji oraz odpowiedzi na terapie antyestrogenowe komórek raka gruczołu piersiowego**”.

2. Czas trwania projektu **3 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **rak gruczołu piersiowego, ER (estrogenowy receptor), PR (progesteronowy receptor), FGFR2 (receptor czynnika wzrostu fibroblastów)**

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.

Luminalny rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, charakteryzującym się wysoką ekspresją receptora estrogenowego i progesteronowego (ER+, PR+). Wdrożenie terapii antyestrogenowych, których celem jest zahamowanie aktywności receptora estrogenowego w hormono-zależnych komórkach nowotworowych, w znacznym stopniu przyczyniło się do wydłużenia czasu przeżycia pacjentek i zmniejszenia śmiertelności. Istnieje jednak grupa pacjentek, która nie odpowiada na ten rodzaj terapii lub w trakcie jej stosowania rozwija na nią oporność, co sprawia, że ten typ raka pozostaje nadal dużym wyzwaniem klinicznym. Badania *in vitro* wykazały, że aktywność receptorów steroidowych, kluczowych dla rozwoju i progresji luminalnego raka piersi może być regulowana nie tylko przez specyficzne dla nich hormony, ale

również przez szereg czynników wzrostu. Nasz zespół wykazał, że aktywny receptor dla czynników wzrostu fibroblastów typu 2 – FGFR2 wpływa na progresję komórek luminalnego raka piersi do fenotypu bardziej agresywnego. Dowiedliśmy również, że aktywacja FGFR2 *in vitro* hamuje przeciwnowotworowe działanie Tamoksyfenu – powszechnie stosowanego w leczeniu luminalnego raka piersi. Nasze wyniki z badań *in vitro* uzasadniają konieczność przeprowadzenia badań na modelu zwierzęcym, **w celu potwierdzenia zaangażowania FGFR2 w proces rozwoju, progresji i oporności na Tamoksyfen raka piersi.** Zwierzętom wszczepione zostanie linia raka gruczołu piersiowego T47D w wariantcie dzikim i w wariantcie ze zmienioną ekspresją FGFR2. Ponieważ chcemy, aby model zwierzęcy odzwierciedlał ludzkiego raka sutka, konieczne jest uwzględnienie zmian hormonalnych, jakie następują w organizmie kobiety. **Dla rozwoju raka luminalnego istotne znaczenie ma poziom estrogenu (E2) i progesteronu (Pg) w organizmie, oba te hormony obecne są w fazie premenopauzalnej, natomiast faza postmenopauzalna charakteryzuje się obecnością jedynie E2. By w pełni kontrolować poziom tych hormonów w modelu mysim, zwierzętom podana zostanie podskórnie tabletką zawierająca E2 (imitująca fazę postmenopauzalną) lub zawierająca E2+Pg (imitująca fazę premenopauzalną).** Tabletki stopniowo będą uwalniać stałe dawki hormonów. Celem badawczym tej części projektu będzie ocena, czy zmieniona ekspresja FGFR2 w komórkach nowotworowych będzie miała wpływ na tempo rozwoju nowotworu. Część myszy poddana zostanie terapii antyestrogenowej z użyciem Tamoksyfenu. W ten sposób ocenimy czy zmiany ekspresji FGFR2 wpłyną znacząco na odpowiedź komórek nowotworowych na leczenie. Otrzymane wyniki mogą się przyczynić do rozszerzenia wiedzy co do roli FGFR2 w rozwoju raka piersi oraz mechanizmów oporności tej choroby na rutynowo stosowane terapie. Dodatkowo wyniki projektu mogą wyjaśnić, czy FGFR2 może być celem terapeutycznym w raku piersi, co jest szczególnie ważne w momencie pojawienia się oporności na dostępne terapie antyestrogenowe

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

120 myszy NOD scid gamma (NSG).

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

Zasada 3R została uwzględniona w oparciu o zalecenia wydawane przez European Animal Research Association (EARA), a także na podstawie danych z literatury, odpowiednich dla tego typu badań.

Podczas przygotowywania niniejszego projektu przeszukano między innymi bazy danych: PUBMED, Google Scholar, Research Gate i Science Direct w zakresie tematyki objętej wnioskiem badawczym.

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

Wykorzystano słowa kluczowe: rak ruczołu piersiowego, ER (estrogenowy receptor), PR (progesteronowy receptor), FGFR2 (receptor czynnika wzrostu fibroblastów).

**REDUCTION:** Planuje się zastosować najmniejszą możliwą liczebność zwierząt zapewniającą minimalną ilość wyników wymaganą do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej, ale z wzięciem pod uwagę ewentualnych przykrych wydarzeń zmniejszających liczbę osobników w danej grupie (śmierć z niewiadomego powodu lub znaczne pogorszenie stanu zdrowia wymagające uśmiercenia zwierzęcia). Liczbę zwierząt (10 sztuk w grupie badawczej) oszacowano w sposób możliwie redukujący ich ilość do wymaganego statystycznie minimum (3 powtórzenia) dla każdej z procedur. W planowanych badaniach stosowane będą nowoczesne metody badawcze w jednostce wyposażonej w odpowiednią infrastrukturę.

**REFINEMENT:** Aby ograniczyć dystres zwierząt podczas wykonywania wyżej wymienionych czynności, uwzględnia się staranne przeprowadzenie handligu, mającego na celu aklimatyzację zwierząt do osoby eksperymentatora i oswojenie z daną procedurą. Ponadto uwzględnia się ograniczenie liczby procedur do niezbędnego minimum, a przy procedurach bardziej inwazyjnych wykonywanie ich w odstępach czasowych. Czas trwania poszczególnych etapów doświadczenia został skrócony do niezbędnego minimum.

**REPLACEMENT:** Nasz zespół wykazał, że wpływ na obniżenie poziomu receptorów steroidowych (ER, PR) ma aktywna ścieżka sygnalizacyjna FGF7/FGFR2, która odpowiedzialna jest za nabycie przez komórki nowotworowe fenotypu bardziej agresywnego – hormono-niezależnego. Wykazaliśmy również, że w warunkach *in vitro* aktywność FGFR2 skutkuje zniesieniem przeciwnowotworowego działania selektywnego modulatora estrogenowego receptora - Tamoksyfenu. Wyniki te uzasadniają konieczność przeprowadzenia badań na modelu zwierzęcym, w celu potwierdzenia zaangażowania FGFR2-zależnej ścieżki sygnalizacyjnej w proces rozwoju i progresji raka piersi oraz rozwoju oporności na terapię anty-ER. Badania na liniach komórkowych oraz materiale klinicznym nie umożliwią pełnej oceny zmian w procesach zarówno promocji, progresji nowotworu jak i odpowiedzi na terapię. Materiał kliniczny obejmuje jedynie okres od momentu, gdy guz jest już wyczuwalny, natomiast linie komórkowe nie pozwalają na ocenę wieloparametrycznych zmian zachodzących w żywym organizmie jak np. zmiany w umiejscowieniu komórek raka sutka w obrębie guza pierwotnego, zmiany w unaczynieniu guzów pierwotnych, zmiany w ekspresji specyficznych markerów molekularnych rozwoju choroby nowotworowej w obrębie mikrośrodowiska gruczołu sutkowego czy guza. Podsumowując, uzyskane wyniki mogą się przyczynić do rozszerzenia naszej wiedzy, co do roli FGFR2 w rozwoju raka piersi. Dodatkowo mogą wyjaśnić, czy FGFR2 może być celem terapeutycznym w raku piersi, co jest szczególnie ważne w momencie pojawienia się oporności na dostępne terapie antyestrogenowe.

## 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.