

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ SNAIL na transkryptom mikroRNA w mięsaku prażkowanokomórkowym: znaczenie dla przerzutowania nowotworów pochodzenia mezenchymalnego”

2. Czas trwania projektu: 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): mikroRNA, SNAIL, nowotwór, przerzutowanie, mięsak prażkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*).

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): A. Badania podstawowe - onkologia.

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.

Celem projektu jest zbadanie roli mikroRNA regulowanych przez SNAIL w przerzutowaniu komórek mięsaka prażkowanokomórkowego (RMS) z wykorzystaniem modelu mysiego. Jest to jeden częstych typów nowotworów u dzieci. Nasze poprzednie wyniki wskazują, że czynnik transkrypcyjny SNAIL może regulować powstawanie, wzrost i przerzutowanie RMS. W ramach obecnego projektu zamierzamy poznać molekularne mechanizmy odpowiedzialne za te procesy oraz sprawdzić, czy ważnymi mediatorami tego działania mogą być mikroRNA, małe RNA regulujące ekspresję wielu genów. Zakładamy, że wybrane mikroRNA mogą wpływać na rozwój i przerzutowanie RMS poprzez

stymulację tworzenia nowych naczyń krwionośnych, wpływ na podziały i migrację komórek oraz zmiany w ekspresji genów. Realizacja projektu spełni ważną rolę w badaniach nad nowymi terapiami przeciwnowotworowymi oraz umożliwi poznanie nowych biomarkerów, które w przyszłości mogą się okazać przydatne w diagnostyce stopnia złośliwości nowotworów oraz będą mogły uchodzić za przyszłe cele terapeutyczne. MikroRNA mogą być bardzo dobrymi kandydatami do dalszych terapii, gdyż efektywność ich działania może być znacznie wyższa od działania pojedynczego białka. Projekt zakłada realizację zadań badawczych:

- 1.) Określenie wpływu SNAIL na transkryptom mikroRNA w mięsaku prążkowanokomórkowym.
- 2.) Ocena wpływu mikroRNA najmocniej regulowanych przez SNAIL na proliferację i migrację komórek *in vitro*.
- 3.) Zbadanie roli mikroRNA najmocniej regulowanych przez SNAIL we wzroście, unaczynieniu i przerzutowaniu mięsaka prążkowanokomórkowego *in vivo* w myszach NOD-SCID zgodnie z procedurami 1-2.

Projekt będzie realizowany z zachowaniem zasad etycznych w ramach realizacji projektu Narodowego Centrum Nauki.

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

Mysz domowa NOD-SCID (NOD.CB17-Prkdcscid/J) – 200 zwierząt

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED, Google Scholar, Science Direct, Web of Science (JCR). Wykorzystałam słowa kluczowe: mouse model, NOD-SCID, cancer, tumor, rhabdomyosarcoma, microRNA. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że zaplanowane we wniosku

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

procedury są skonstruowane zgodnie ze standardami opisywanymi w literaturze i powszechnie stosowanymi w ośrodkach naukowych na świecie. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych są istotnym elementem badań przedklinicznych mających na celu opracowanie skutecznych metod terapeutycznych oraz że myszy są gatunkiem zwierząt przyjętym powszechnie jako model we wstępnych badaniach wzrostu nowotworów przed przejściem do etapu badań klinicznych. Brak jest danych dotyczących roli mikroRNA regulowanych przez SNAIL w rozwoju i progresji nowotworu mięsaka prążkowanokomórkowego (rhabdomyosarcoma). Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku dokładnego poznania mechanizmów przerzutowania mięsaka prążkowanokomórkowego. W przyszłości zastosowanie uzyskanej wiedzy może polegać na tym, że przebadane podczas realizacji projektu mikroRNA mają szansę zostać dobrymi kandydatami do dalszych terapii, gdyż jedno mikroRNA może regulować poziom wielu onkogennych białek w komórce.

#### Zastąpienie

Aby osiągnąć zamierzony cel nie można proponowanych badań przeprowadzić przy użyciu metod alternatywnych np. tylko hodowli komórkowych lub bezkręgowców. Badania *in vivo* na ssakach są niezbędnym etapem określenia efektywności i skuteczności opracowywanej metody terapeutycznej przed przystąpieniem do badań klinicznych z udziałem pacjentów. Wieloczynnikowość mechanizmów regulujących procesy życiowe oraz ogromny wpływ mikrośrodowiska danego narządu na zachowanie się przeszczepionych komórek, sprawia, iż niemożliwe jest dokładne odtworzenie całego układu doświadczalnego w warunkach *in vitro*. Żadne, nawet najlepsze modele tkanek i organów nie zastąpią warunków panujących *in vivo*, a takie są potrzebne do określenia potencjału do przerzutowania komórek nowotworowych.

#### Udoskonalenie

W planowanym miejscu przeprowadzania doświadczeń posiadamy duże doświadczenie w hodowli oraz w doświadczeniach z użyciem myszy szczepu NOD-SCID, a także we wszczepianiu komórek myszom z upośledzonym układem odpornościowym. Gwarantuje to minimalizację cierpienia i stresu zwierząt nie tylko w trakcie eksperymentów, ale też w codziennej hodowli. W celu udoskonalenia warunków bytowych zwierząt podczas prowadzenia eksperymentu, oprócz zapewnienia podstawowych warunków

temperatury i wilgotności odpowiednich dla ich gatunku, każda z klatek dla zwierząt zostanie odpowiednio wzbogacona.

#### Ograniczenie

Liczba zwierząt użytych w doświadczeniu została zminimalizowana do ilości koniecznej do uzyskania wyników o odpowiedniej mocy statystycznej, żeby w sposób wiarygodny odpowiedzieć na zadane pytania badawcze i wysnuć wiarygodne wnioski z przeprowadzonego doświadczenia.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwój nowych strategii terapeutycznych w leczeniu nowotworu mięsaka prądkowankomórkowego. Projekt może mieć duży potencjalny wpływ na rozwój terapii nowotworów w przyszłości w Polsce i na świecie.