

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Rola MCPIP1 w fizjologii i patofizjologii naskórka”

2. Czas trwania projektu 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) MCPIP1, skóra, nowotwory skóry, 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.

Choroby skóry o podłożu stanu zapalnego, to jedne z częstszych chorób występujących w ludzkiej populacji. Stan zapalny stanowi odpowiedź biologiczną tkanki/komórki na czynniki szkodliwe, takie jak patogeny, uszkodzenie komórek czy czynniki drażniące. Keratynocyty budujące naskórek, razem z innymi typami komórek z głębszych warstw skóry, uwalniają mediatory stanu zapalnego oraz uczestniczą w patologicznych procesach zapalnych, takich jak łuszczyca czy nowotwory skóry. Zrozumienie mechanizmów kontrolujących te procesy jest kluczowe dla opracowanie nowych strategii terapeutycznych. Białko MCPIP1 jest kodowane przez gen *Zc3h12a*, jego główny mechanizm opiera się na degradacji transkryptów genów kodujących cytokiny. Dotychczasowe badania *in vitro* i *in vivo*, wskazują na istotną rolę białka MCPIP1 w kontroli wielu procesów fizjologicznych jak i patofizjologicznych naskórka. Nasze dotychczasowe badania wskazują na zaangażowanie MCPIP1 w procesie biologii keratynocytów, rozwoju łuszczycy, a także w progresji jasnokomórkowego raka nerki. Jednakże w celu dokładnego zbadania roli MCPIP1 w procesie fizjologii i patofizjologii naskórka, niezbędne jest opracowanie modelu mysiego.

Celem projektu jest określenie szczegółowej roli MCPIP1 w procesach fizjologicznych oraz stanach patofizjologicznych naskórka. W projekcie wykorzystane zostaną myszy pozbawione genu *Zc3h12a* kodującego MCPIP1 w naskórku oraz makrofagach. W ramach tego projektu użyte zostaną komplementarne metody zaadaptowane do badań czynności naskórka, takie jak analiza proliferacji w warunkach *in vivo*, analiza rozwoju lokalnego stanu zapalnego w skórze przy użyciu metody przeszczepiania skóry i inhibitora stanu zapalnego oraz dwustopniowa strategia rozwoju nowotworu skóry przy użyciu związku DMBA i TPA. 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

Szczep: CD1-*Foxn1*^{nu}

Planowana sumaryczna ilość wykorzystanych zwierząt: 387

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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/BrdU incorporation/skin inflammation/skin grafting/skin cancers/ mouse model of skin cancer/ multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin/ DMBA/TPA/MCPIP1/*Zc3h12a* gene/wound healing/ mouse wound healing models.

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 łuszczykowej pobranej od pacjentów. Wykazano również, że poziom mRNA MCPIP1 u myszy z wyindukowaną łuszczyką 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.

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

Powyższe argumenty umacniają zasadność wykorzystania myszy pozbawionych ekspresji genu *Zc3h12a* w naskórku jako jednego z modeli służącego do badania wpływu białka MCPIP1 na procesy fizjologiczne i 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.

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.