

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Czynnik transkrypcyjny Nrf2 jako modulator mikrośrodowiska trzustki dla rosnących ortotopowo mysich guzów trzustki*

2. Czas trwania projektu *2 lata 7 msc*

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) *Rak trzustki; mikrośrodowisko; Nrf2; Gemcytabina*

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.

Badania ostatnich lat wskazują, że **specyficzne mikrośrodowisko guza trzustki** w znaczący sposób przyczynia się do **oporności tego nowotworu na dostępne terapie przeciwnowotworowe**. Znajduje to odzwierciedlenie w najniższym wskaźniku 5-letniego przeżycia od momenty diagnozy pacjentów cierpiących na raka trzustki spośród wszystkich pacjentów onkologicznych. Wydaje się, że niebagatelną rolę w rozwoju i kształtowaniu specyficznego mikrośrodowiska guza trzustki pełni **brak równowagi redoks** powodowany przez czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tego nowotworu, takie jak nikotyna czy nadużywanie alkoholu. **Nie jest natomiast jasne, w jaki sposób zaangażowane w odpowiedź na stres białka antyoksydacyjne (regulujące homeostazę redoks), których produkcja i działanie kontrolowane jest przez czynnik transkrypcyjny Nrf2, modulują interakcję komórka nowotworowa-mikrośrodowisko.**

Niniejszy projekt przewiduje **badania podstawowe z dziedziny onkologii** mające na celu dostarczyć wiedzy na temat **roli białek antyoksydacyjnych** w powstawaniu **specyficznego mikrośrodowiska** raka trzustki oraz **wzrost guza** po terapii przeciwnowotworowej. Do weryfikacji roli Nrf2 oraz białek, które czynnik ten kontroluje, planuję zbadanie **mysich guzów trzustki rosnących *in situ* w trzustkach** (wzrost ortotopowy). Porównam guzy rosnące w trzustkach myszy typu dzikiego oraz myszy, u których brak aktywności Nrf2. Przy użyciu **zaawansowanych, nieinwazyjnych metod obrazowania małych zwierząt** zbadam, w jaki sposób **brak Nrf2** wpływa na **wzrost guza**, a także jaka jest rola Nrf2 w **modulacji odpowiedzi** guza trzustki na terapię przeciwnowotworową. Uzyskane dane niewątpliwie przyczynią się do **lepszego zrozumienia** poważnej choroby nowotworowej jaką jest rak trzustki i pozwolą na **skuteczniejszą walkę z tą chorobą**.

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

W opisywanych badaniach wykorzystam łącznie 60 myszy, w tym 30 myszy typu dzikiego oraz 30 myszy z niedoborem Nrf2: w trzech procedurach badawczych wykorzystam po 10 myszy typu dzikiego i 10 myszy z niedoborem Nrf2. Zaproponowana liczebność pozwoli na przeprowadzenie rzetelnej analizy statystycznej.

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

Przygotowanie projektu poprzedziły badania literaturowe z zakresu proponowanej tematyki. Na podstawie dostępnych danych zaprojektowałam doświadczenie złożone z trzech procedur, w których zostaną wykorzystane myszy z niedoborem białka Nrf2 oraz myszy typu dzikiego (kontrola), a zależna od tła genetycznego liczebność grup eksperymentalnych wyniesie N=10 (zobacz także schemat powyżej). Pozwoli to na rzetelną analizę statystyczną danych.

We wniosku proponuję dwa sposoby prowadzenia terapii przeciwnowotworowej: „klasyczny” oraz „udoskoniony” - modyfikowany pro-lekiem mogącym poprawić skuteczność podejścia „klasycznego”. Zaproponowana metodyka badań, mieszcząca się w moim przekonaniu w kategorii „umiarkowana”, umożliwi nieinwazyjne zbieranie cennych naukowo danych, wpisuje się zatem w zasady 3R. Ponadto, aby ograniczyć cierpienie zwierząt zrezygnowałam z opisywanego w literaturze podejścia obejmującego jednoczesną implantację guzów do mysiej trzustki i podskórnie. Jest to kolejne działanie zmierzające do uzyskiwania wartościowych danych doświadczalnych w poszanowaniu zasad 3R. Chcę zaznaczyć, że tkanki/narządy nie wykorzystane bezpośrednio przeze mnie do badań, zostaną udostępnione do celów badawczych na terenie Użytkownika.

Jestem przekonana, że uzyskane dane - jako część programu badawczego dotyczącego roli mikrośrodowiska guza trzustki w mechanizmach oporności na terapię - mają znaczenie nie tylko poznawcze. Naczelnym celem mojego projektu HOMING 3/2017 będzie dostarczenie wiedzy dla środowisk akademickich oraz przedsiębiorstw realizujących badania B+R na temat zwierzęcych modeli raka trzustki, które dobrze odzwierciedlałyby problemy, z którymi mierzą się klinicyści: duży udział komponenty nie-rakowej w guzie, oporność na dostępne terapie, tworzenie przerzutów. Dostępne modele zwierzęce raka trzustki (np. modele zaniedbujące udział mikrośrodowiska) nie zawsze udanie naśladują chorobę pacjenta. Powoduje to niewłaściwe wykorzystanie zwierząt laboratoryjnych w badaniach nad rakiem trzustki, a często prowadzi do nieuprawnionego optymizmu badawczego - uzyskiwane wyniki są obiecujące dzięki użyciu zbyt uproszczonego modelu (guz bez mikrośrodowiska/z ubogim mikrośrodowiskiem). Wyniki uzyskane w ramach opisywanego programu badawczego, po opublikowaniu w ogólnodostępnych czasopismach naukowych (ang. open access), zachęcą do stosowania w przyszłości lepszych zwierzęcych modeli badawczych raka trzustki, a zatem lepszego wykorzystania zwierząt laboratoryjnych.

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

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.