

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Badanie roli arginazy w regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w mysich modelach nowotworowych – cz. II**

2. Czas trwania projektu: 31 miesięcy (1 czerwca 2017r. – 30 grudnia 2020r.)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) arginaza, odpowiedź immunologiczna, mysz, limfocyt T, komórki pochodzenia szpikowego hamujące układ odpornościowy

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.

Obecnie stosowane metody leczenia nowotworów, takie jak chemioterapia, radioterapia czy leczenie operacyjne, pomimo coraz większej skuteczności, zazwyczaj nie pozwalają na eliminację przerzutów, a ponadto powodują wiele ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W związku z tym, wciąż trwają poszukiwania nowych metod, które odznaczałyby się nie tylko większą skutecznością, ale również większą selektywnością wobec komórek nowotworowych. **Celem planowanych procedur jest kompleksowe zbadanie roli arginazy w regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w mysich modelach nowotworowych.** U chorych na różne rodzaje nowotworów, wliczając zarówno guzy lite jak również białaczki, dowiedziono wysoką aktywność arginazy. Arginaza jest enzymem, który katalizuje biochemiczną reakcję rozkładu argininy do ornityny i mocznika. Tym samym jest ona jednym z

enzymów, które degradują aminokwas niezbędny do proliferacji limfocytów upośledzając ich prawidłowe funkcjonowanie. **W naszym projekcie planujemy zbadać rolę arginazy w rozwoju antygenowo-swoistej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w modelu mysim.**

Szkodą, z jaką wiążą się zaplanowane przez nas badania, jest zaindukowanie nowotworów u myszy. Jednak zwierzęta będą poddawane humanitarnej eutanazji, jak tylko osiągną ściśle określone punkty krytyczne (jak wielkość guza i/lub pogorszenie stanu ogólnego).

Uzyskane przez nas wyniki nie tylko pozwolą na lepsze zrozumienie mechanizmów przeciwnowotworowego działania układu odpornościowego, ale także będą mogły przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia nowotworów u ludzi.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach użyte zostaną myszy szczepów C57BL/6, OT-I oraz RAG KO w liczbie, odpowiednio, 237, 50 oraz 60.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Nowotwór złośliwy, oprócz komórek nowotworowych, składa się z wielu innych rodzajów komórek: podścieliska, naczyń krwionośnych, a także licznych komórek układu odpornościowego, które wspólnie nazywane są mikrośrodowiskiem nowotworu. Komórki naciekające guz w zróżnicowany sposób wpływają na jego rozwój. Zidentyfikowano szereg mechanizmów, w tym enzymów, odpowiedzialnych za unikanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Jednym z takich enzymów jest arginaza-1 (ARG-1). ARG-1 bierze udział w rozkładzie jednego z względnie egzogennych aminokwasów – argininy – do ornityny i mocznika, zmniejszając stężenie argininy w środowisku guza. Arginina jest niezbędna do proliferacji (podziałów) limfocytów T i ich aktywności cytotoksycznej względem komórek nowotworowych. Usunięcie argininy poprzez zwiększoną aktywność ARG-1 jest bardzo skuteczną immunosupresyjną strategią nowotworu, mającą na celu zablokowanie działania jednego z filarów odpowiedzi przeciwnowotworowej – cytotoksycznych limfocytów T. Z tego względu, ARG-1 wydaje się być doskonałym celem terapeutycznym do walki z nowotworem.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę dotyczącą w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED oraz SCOPUS. Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych:

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

- cancer AND arginase AND arginase inhibitor (OAT-1746)

nie uzyskując żadnego rekordu wskazującego na to, że planowana przez nas terapia była przez kogokolwiek badana.

Zasada zastąpienia

W badaniach dotyczących immunoterapii nowotworów nie da się uniknąć doświadczeń in vivo. Metody in vitro wykazują szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie znajdują odzwierciedlenia w badaniach in vivo. W badaniach in vitro nie jest możliwe sprawdzenie interakcji organizmu, nowotworu i terapii przeciwnowotworowej takich jak metabolizm badanych związków, skutki uboczne terapii, roli układu immunologicznego, dynamiki wzrostu nowotworu oraz powstania przerzutów. Nie sposób odwzorować ten układ eksperymentalny bez wykorzystania zwierząt eksperymentalnych i nie ma możliwości wykorzystania metod alternatywnych. Podsumowując, w warunkach in vitro nie jest możliwe ani przeprowadzenie proponowanych badań ani uzyskanie rzetelnych wyników, mogących mieć swoje przełożenie w klinice. Choroby nowotworowe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonu na świecie, w związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych, efektywniejszych sposobów terapii w onkologii klinicznej.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najmniejszej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej interpretacji otrzymanych wyników.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Objawy przyżyciowe, oceniane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, zachowanie) będą wykorzystane do monitorowania dobrostanu zwierząt. W wykorzystywanych modelach rozmiary guza w ocenianych punktach czasowych nie przekroczą 1500 mm³.