

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Wykorzystanie kompleksów ferrytyny z immunoaktywatorem w leczeniu nowotworów płuc**

2. Czas trwania projektu: **01.12.2020 r. - 01.12.2024 r.**

3. Słowa kluczowe: **nowotwór, przerzuty nowotworowe, makrofagi, terapia nowotworów, mysz model nowotworowy**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): **B**

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 badań jest ocena skuteczności komórkowego systemu dostarczania cząsteczek do guza nowotworowego oraz mikroprzerzutów nowotworowych w celach terapeutycznych. W badaniach zostanie wykorzystane zjawisko kierunkowej migracji makrofagów do nowotworów płuc i ich przerzutów, będących nośnikami związków chemicznych (leków antynowotworowych). Eksperymenty zostaną przeprowadzone na modelu mysim, ponieważ w badaniach nad systemem dostarczania leków konieczne jest odwzorowanie mechanizmów fizjologicznych całego organizmu, nie ma takiej możliwości w układzie *in vitro*. Czas podawania i liczba komórek nowotworowych zostały zoptymalizowane i mają na celu indukcję nowotworów, co może wywołać dyskomfort u zwierząt włączonych do badań (brak apetytu, ospałość, zmierzwiene futro, zaniechanie higieny). Jednakże wszystkie procedury w przedstawionym projekcie (głównie

zastrzyki dożylnie, anestezja i wziewna) zostały zaplanowane tak, aby zredukować możliwość wystąpienia efektów ubocznych terapii, a stres i dyskomfort zwierząt ograniczyć do minimum. Na zakończenie eksperymentu zwierzęta zostaną poddane uśmierceniu, co również należy zaliczyć do szkód. Uzyskanie danych z proponowanego projektu może stanowić podstawę do rozwinięcia teoretycznego istniejącej wiedzy w obszarze zależności między układem immunologicznym, a guzem/guzami nowotworowymi, a także na zastosowanie uzyskanej wiedzy do opracowania nowej terapii antynowotworowej. Dzięki precyzyjniejszemu dostarczaniu leków do guza możliwe będzie znaczące zredukowanie dawki podawanego leku, a co więcej, spowoduje, że terapia będzie bezpieczniejsza, ponieważ lek będzie dostarczany precyzyjnie w miejsce guza. Pozwoli to zmniejszyć efekty uboczne towarzyszące terapii cytostatykami.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

600 myszy domowych *Mus musculus* (C57BL/6)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że badania wykorzystujące zarówno komórki immunologiczne (makrofagi), jak i leki połączone z białkiem, nie były do tej pory prowadzone. Podobnie żadna z obecnie wykorzystywanych na świecie terapii nowotworów nie obejmuje wykorzystania makrofagów ładowanych klatką białkową skompleksowaną z lekiem. Ponadto obecne terapie nowotworów nie są skuteczne, również z tego względu że zbyt mała ilość leku trafia do guza nowotworowego. Żadna z obecnie stosowanych terapii nie ma zdolności docierania do miejsc o takiej charakterystyce. Drugim testowanym rodzajem leków jest immunoaktywator, którego celem jest pobudzenie odpowiedzi odpornościowej przeciw komórkom nowotworu. Stosowane obecnie leki immunoaktywujące posiadają ograniczoną skuteczność, więc efektywność ich dostarczania do nowotworu jest wciąż wyzwaniem terapeutycznym. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: rozwinięcie teoretycznej istniejącej wiedzy w kierunku oceny zależności między układem immunologicznym a guzem/ guzami nowotworowymi oraz pozwoli na zastosowanie uzyskanej wiedzy przy opracowaniu nowej terapii antynowotworowej.

Zasada zastąpienia

Przed przystąpieniem do badań na zwierzętach wykonano szereg badań *in vitro* m.in. potwierdzających, że makrofagi bardzo efektywnie pobierają egzogenne białko również w kompleksie z lekami, a także że jest ono przekazywane z makrofagów do komórek nowotworowych i powoduje ich śmierć. Do realizacji badań w ramach wniosku wybrany został gatunek o możliwie najniższym poziomie rozwoju, umożliwiającego jednocześnie badanie interesujących zależności. Wybranie gatunku mysz domowa jest spowodowana szeregiem czynników m.in. dogłębnego opisu mysiego układu odpornościowego oraz powszechności wykorzystania tego modelu. W badaniach nad systemem dostarczania leków, nie ma możliwości zastosowania innego modelu badawczego, niemożliwe jest w chwili obecnej idealne odwzorowanie całego organizmu w warunkach *in vitro*.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Do każdej procedury, która będzie przeprowadzana oddzielnie zaplanowano grupy kontrolne. Grupy te muszą być uwzględnione ponieważ parametry, które nas interesują (wzrost nowotworu lub dystrybucja komórek i leku) charakteryzują się bardzo dużą zmiennością pomiędzy eksperymentami. Doświadczenie zaplanowano z wykorzystaniem zwierząt pochodzących z certyfikowanych hodowli.

Zasada udoskonalenia

Sposób prowadzenia procedur i czynności został opracowany tak by stres oraz dyskomfort zwierząt został ograniczony w jak największym stopniu. Czas podawania i liczba komórek nowotworowych zostały zoptymalizowane i mają na celu indukcję nowotworów, ale jednocześnie powodować jedynie minimalny dyskomfort dla myszy. Wykorzystane zwierzęta (myszy) utrzymywane są w warunkach środowiskowych odpowiednich dla ich gatunku. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu są przeszkolone i kompetentne w wykonywanych czynnościach. Ponadto zaplanowano zastosowanie wczesnego, humanitarnego zakończenia procedury w przypadku pojawienia się objawów będących podstawą do decyzji uśmiercenia zwierzęcia.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.