

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena skuteczności przeciwnowotworowej nowych cząsteczek do terapii celowanej przeciw białku K-rasG12V w modelu raka jelita grubego

2. Czas trwania projektu 01.12.2020 - 31.06.2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) białko K-Ras, terapia celowana

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) 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.

Warunkiem powodzenia ukierunkowanego leczenia chorych na nowotwór (terapii celowanej) jest określenie właściwego celu molekularnego i metody jego ustalenia, dobranie odpowiedniego leku aktywnego wobec określonego celu oraz wyselekcjonowanie grup chorych, które odnoszą korzyści z leczenia.

Białko K-RAS jest protoonkogenem, które ma za zadanie przekazywanie sygnału do wzrostu, głównie z układu EGFR, a co za tym idzie, do przekazywania aktywności związanych z receptorem EGFR. Terapia celowana oparta jest na działaniu leków blokujących receptor EGFR i szlak sygnałowy k-ras. Leki te są skuteczne gdy białko k-ras jest w postaci niezmutowanej (tzw. „typ dziki”). W przypadku mutacji genu białka k-ras leki celowane skierowane przeciwko receptorowi EGFR nie są skuteczne.

Mutacje w genie K-RAS w rakach jelita grubego są głównym czynnikiem predykcyjnym oporności na terapię celowaną anty-EGFR. Obecność mutacji w nowotworze związana jest z opornością na leki. Mutacje genu KRAS występują u 30% - 50% chorych z rakiem jelita grubego.

W ramach współpracy naukowej z firmą Personather chcemy przeprowadzić badanie, którego celem jest ocena skuteczności terapeutycznej 2 nowych drobnocząsteczkowych związków skierowanych przeciw mutacji G12 genu k-ras w podskórnym modelu ludzkiego raka jelita grubego SW620 (KRASG12V pozytywny). Są to związki opierające swoje działanie o ingerencję w funkcjonalność białka k-rasG12V, i ich otrzymanie jest szczególnie ważne dla terapii personalizowanej z uwagi na wysoką częstotliwość tej mutacji.

Myszy szczepu Athymic Nude z podskórnym rakiem jelita grubego SW620 (z mutacją RASG12V) otrzymywać będą 3x w tygodniu cząsteczki PER154A i PER160A dwiema drogami: dootrzewnowo lub bezpośrednio doguzowo. Trzy razy w tygodniu będzie wykonywany pomiar wielkości rosnących guzów, masa ciała zwierząt a ich ogólny stan zdrowia monitorowany będzie codziennie. Na zakończenie badania (po max. 7 tyg. od wszczęcia komórek nowotworowych) myszy zostaną poddane eutanazji i zostaną pobrane tkanki i guzy do dalszych analiz.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach zostanie użytych 42 samice myszy szczepu Athymic Nude (NU(NCr)-Foxn1nu w wieku 6-7 tygodni

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badanie w modelu zwierzęcym jest konieczne do przeprowadzenia w celu określenia aktywności biologicznej (hamowania wzrostu guzów nowotworowych) przez badane 2 związki skierowanych przeciw mutacji G12 genu k-ras w podskórnym modelu ludzkiego raka jelita grubego SW620 (KRAS^{G12V} pozytywny), czego żaden test *in vitro* nie jest w stanie zastąpić. Niemniej badania te będą prowadzone w oparciu o zasady 3R.

Przygotowując projekt badawczy poddano analizie dane literaturowe, stwierdzając, iż uzyskane drobnocząsteczkowe związki skierowane przeciw mutacji G12 genu k-ras i wyniki ich aktywności *in vitro* sugerują, że mogą one wykazać dużą aktywność przeciwnowotworową w modelu raka jelita grubego SW620 (z mutacją KRAS^{G12V}). Uzyskane dane z badań na zwierzętach pozwolą być może na opracowanie nowego leku w terapii celowanej w leczeniu nowotworów jelita grubego z mutacją k-ras.

Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń *in vivo* oraz stosowane metody statystyczne pozwalają stwierdzić, że przewidziana minimalna liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę jest wystarczająca do wiarygodnego oszacowania skuteczności stosowanej terapii (zasada ograniczenia i udoskonalenia). Bazując na danych uzyskanych z przeprowadzonych badań, można będzie dokonać wiarygodnej oceny skuteczności badanych cząsteczek.

W planowanych doświadczeniach typu ksenograft, oprócz zaszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowany będzie wyłącznie wzrost guzów i kondycja zwierząt, bez konieczności przyżyciowego pobierania próbek. Na zakończenie eksperymentu, przewidziano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań (zasada udoskonalenia).

Myszy wykorzystywane do zaplanowanych doświadczeń utrzymywane będą w warunkach SPF zapewniających dobrostan zwierząt (stały dostęp do wody i pokarmu, urozmaicone warunki bytowe chroniące przed nudą). Badania będą prowadzone przez doświadczonych osoby, co pozwoli na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy bólem (zasada udoskonalenia). Zaplanowane procedury zaprojektowano tak, by ograniczyć ból, cierpienie i dystres wykorzystywanych zwierząt. W przypadku zaobserwowania znacznego pogorszenia stanu zdrowia zwierząt (np. spadek masy powyżej 20%) zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Także myszy z wyraźnym guzem nowotworowym (powyżej 2000 mm³) poddane zostaną eutanazji.

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.