

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Charakterystyka zależnych od płytek krwi mechanizmów przerzutowości komórek 4T1 do płuc drogą naczyń krwionośnych, na wczesnym etapie, w mysim modelu raka piersi**

2. Czas trwania projektu **2 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **rak piersi, przerzutowość nowotworowa, płytki krwi, terapia przeciwplatekowa**

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.

Celem doświadczenia jest kompleksowa charakterystyka mysiego modelu przerzutowania komórek raka piersi 4T1, podanych dożylnie myszom Balb/C, pod względem zmian przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz zbadanie roli płytek krwi na wczesnym etapie przerzutowania do płuc drogą naczyń krwionośnych. Obecne doświadczenie zostało zaplanowane na podstawie wcześniejszych doświadczeń w siedzibie użytkownika, które wykazały że po ortotropowym (do sutka) podaniu komórek 4T1 przerzutowanie z guza pierwotnego odbywa się nie tylko drogą naczyń krwionośnych, ale również drogą naczyń limfatycznych oraz płynu opłucnowego (wyniki własne, nieopublikowane), a więc w dużej mierze niezależnie od płytek krwi, których nie ma w naczyniach limfatycznych czy płynie opłucnowym. Z tego powodu, w modelu ortotropowym klasyczne leki przeciwplatekowe takie jak aspiryna czy kłopidogrel

nie ograniczają liczby przerzutów. Podanie dożylnie komórek 4T1 pozwoli na badanie mechanizmów przerzutowania wyłącznie drogą naczyń krwionośnych, które, jak podaje literatura, jest nasilane przez płytki krwi (Teschmair B, *Pharmacology&Therapeutics*, 2016), a zahamowanie płytek krwi przez aspirynę i kłopidogrel oraz wybrane leki przeciwplatekcyjne o innych mechanizmach działania (RO32, Dabigatran) pozwoli ocenić na ile w tym modelu przerzutowanie drogą naczyń krwionośnych jest zależne od płytek krwi. Dawki leków zostały wybrane w oparciu o wyniki wcześniejszych doświadczeń w siedzibie użytkownika oraz dostępnych danych literaturowych (K. DeFeo et al, *Cancer Biology&Therapy*, 2010). Model dożylnego podania komórek 4T1 zostanie następnie wykorzystany do badania efektywności nowych potencjalnych leków przeciwnowotworowych o działaniu przeciwplatekowym.

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

Do doświadczenia zostanie wykorzystanych 415 samic myszy szczepu Balb/C w 6 grupach eksperymentalnych (Kontrola, 4T1, ASA+CL7, ASA+CL2, Ro32, Dabigatran) liczących 10-37 szt w 4 punktach czasowych (6h, 16h, 24h, 7dni). W każdej grupie zbadana zostanie aktywacja i przepuszczalność śródbłoka naczyń krwionośnych we wszystkich punktach czasowych oraz aktywacja i reaktywność płytek krwi, zmiany morfologii, zmiany biochemiczne w osoczu i moczu, zmiana ekspresji białek (WB), systemowa dysfunkcja śródbłoka, a także ilość przerzutów w płucach po 7 dniach od podania komórek nowotworowych.

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

1. W badaniach dotyczących poszukiwania nowych strategii leczenia chorób nowotworowych wciąż konieczne jest zastosowanie modeli zwierzęcych gdyż modele *in vitro* nie odzwierciedlają w pełni złożonych procesów immunologicznych i biochemicznych zachodzących w organizmach żywych co ma kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby nowotworowej i skuteczności ewentualnej terapii. Procedury wybrane w planowanym doświadczeniu są wg aktualnego stanu wiedzy możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt, a czas trwania doświadczenia od podania dożylnego myszom komórek nowotworowych do ich

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

eutanazji jest dobrany tak, aby zminimalizować prawdopodobieństwo przedwczesnej śmierci zwierzęcia na skutek zaawansowanej progresji choroby przed planowanym czasem eutanazji. Ponadto podczas 7-dniowej progresji choroby zwierzęta będą codziennie monitorowane i dopuszcza się humanitarne zakończenie procedury przed planowaną datą eutanazji jeśli stan zwierzęcia będzie wskazywał na jego prawdopodobny upadek w ciągu najbliższych 24 h.

2. Liczebność badanych grup zwierząt została zredukowana do ilości pozwalającej na uzyskanie wyników istotnych statystycznie na poziomie 0.05 co umożliwi wyciągnięcie wiarygodnych wniosków naukowych.

3. W trakcie prowadzenia doświadczenia wszystkie czynności będą wykonywane tak aby zminimalizować ból, cierpienie i dystres zwierząt.