

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Teranostyczne nanocząsteczki AGulX® do śródtkankowej przeciwnaczyniowej terapii fotodynamicznej guzów mózgu

2. Czas trwania projektu: 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): PDT, nanocząsteczki, efekt naczyniowy, terapia celowana, glejak wielopostaciowy

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.

Glejak wielopostaciowy jest w chwili obecnej uznawany za nieuleczalną chorobę – z powodu swojej lokalizacji zarówno diagnostyka jak i terapia są bardzo trudne. Stosowana obecnie jako leczenie pierwszej linii chemioterapia jedynie nieznacznie przedłuża długość życia pacjentów. Proponowanym w zaplanowanym doświadczeniu nowym podejściem terapeutycznym jest wykorzystanie do terapii teranostycznych nanocząsteczek, które zawierają fotouczulacz umożliwiający terapię fotodynamiczną, środek kontrastujący umożliwiający obrazowanie potencjalnych pacjentów za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego, a także peptyd kierujący na naczynia krwionośne nowotworu, co zwiększa specyficzność działania zastosowanego podejścia.

Zaplanowane doświadczenie podzielone jest na trzy etapy. Pierwszy z nich ma na celu dobór optymalnych warunków prowadzenia terapii fotodynamicznej. Drugi etap zbada stan unaczynienia nowotworu i wzrost utlenowania tkanki guza po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Do monitorowania stężenia tlenu w tkance wykorzystane zostanie nieinwazyjne obrazowanie techniką elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPRI), natomiast ocena stanu naczyń krwionośnych będzie oceniana za pomocą ultrasonografu (USG) dedykowanego do obrazowania małych zwierząt. Sprawdzimy także, jak zastosowane podejście terapeutyczne zmienia poziom ekspresji czynników proangiogennych, czyli w jaki sposób terapia może stymulować lub hamować tworzenie się nowych naczyń krwionośnych wokół guza.

W planowanym doświadczeniu proponujemy badanie efektywności teranostycznych nanocząstek jako nośnika fotouczulacza w terapii fotodynamicznej na modelu mysim z wszczepieniem ludzkich komórek ludzkiego glejaka wielopostaciowego. Wszystkie wykorzystane w eksperymencie myszy będą szczepione komórkami nowotworowymi i uśmiercane w różnych punktach czasowych, aby na pobranych tkankach przeprowadzić dalsze analizy biochemiczne.

Opracowany w zaplanowanym doświadczeniu protokół terapeutyczny pozwoli na opracowanie nowego protokołu terapeutycznego w odpowiedzi na brak dostępnych skutecznych metod leczenia glejaka wielopostaciowego,

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

W doświadczeniu wykorzystane zostanie 205 myszy szczepu *nude* (myszy bezgrasiczych o obniżonej odporności).

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

\_\_EBSCO; \_X\_PUBMED; \_X\_Google Scholar; \_\_AGRICOLA; \_\_ScienceDirect; \_X\_Web of Science (JCR);

Wykorzystałam słowa kluczowe:

Photodynamic therapy/ vascular-targeted photodynamic therapy/ Functionalized AGulX® nanoparticles/ tumor tissue oxygenation/ neuropilin 1 targeting/ vascular effect / ultrasound contrast agents

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że terapia fotodynamiczna z użyciem nanocząsteczek AGulX® z przyłączonym peptydem celowanym na naczynia krwionośne nowotworu, zawierające fotouczulacz, są potencjalnym sposobem leczenia glejaka wielopostaciowego.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że działanie badanej terapii pozwala na niszczenie naczyń krwionośnych nowotworu

B. Brak jest danych, lub też dane są mało wiarygodne lub nie są sprawdzone w zakresie skuteczności działania nanocząstek z peptydem kierującym.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na weryfikację hipotezy, że zastosowanie terapii fotodynamicznej z fotouczulaczem zamkniętym w nanocząsteczkach celowanych na naczynia jest skuteczną i nietoksyczną metodą leczenia nowotworów mózgu.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze lub ugruntowanie istniejącej wiedzy w kierunku celowania terapii na naczynia krwionośne nowotworu.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na znalezieniu skutecznego sposobu niszczczenia naczyń krwionośnych nowotworów mózgu.

Zastosowanie zasad 3R:

Replace (zastąpienie): zaplanowane badania nie mogą zostać przeprowadzone poza żywym organizmem;

Reduce (ograniczenie): ilość zwierząt została ograniczona do minimalnej liczby potrzebnej do uzyskania statystycznie istotnych wyników (obliczenia w pkt 5); gdzie jest to możliwe grupy są ze sobą łączone, co zwiększa ich liczebność; zaplanowano analizy na kilku poziomach – na poziomie organizmu, tkanek (IHC), oraz na poziomie molekularnym (badanie czynników kardiotoxyczności). Kompleksowe podejście do badań pozwala na maksymalizację danych uzyskiwanych z każdego zwierzęcia.

Refine (udoskonalenie): badania nieinwazyjne (Doppler i dynamiczne USG, obrazowanie EPR) – oprócz zmniejszenia liczby zwierząt, stresu i bólu w porównaniu do bardziej inwazyjnych technik, prowadzi również do uzyskiwania bardziej spójnych danych (badanie jednego zwierzęcia w różnych punktach czasowych jest lepsze niż badania grupy zwierząt w „single endpoint measurement”)