

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: „Testowanie wpływu wybranych ksenobiotyków oraz substancji o działaniu immunosupresyjnym i przeciwnowotworowym na rozwój nowotworów u ryb gatunku *Danio rerio*”.

1. Czas trwania projektu: 1 maja 2020 – 29 kwietnia 2025

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) nowotwory, danio pręgowany, metastaza, leki przeciwnowotworowe, ksenobiotyki

2. 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.

Obiecującą strategią zapewniającą dobór najskuteczniejszego leczenia dla indywidualnego pacjenta jest testowanie przeszczepionych pierwotnych komórek nowotworowych do modeli zwierzęcych i ich analiza pod kątem ich wrażliwości na środki terapeutyczne (ang. Patient Derived Xenografts, PDX). Projekt badawczy obejmuje przebadanie 17 substancji, szeregu inhibitorów deacetylaz histonów (HDI), inhibitorów mikrotubul, ksenobiotyków, leków immunosupresyjnych i przeciwnowotworowych. W badaniach zostanie wykorzystany model rybi, do którego zostaną wprowadzone komórki rakowe (pierwotne komórki nowotworowe pochodzących od pacjentów oraz dostępnych linii komórkowych) wykorzystując do tego celu mikroiniekcje. Zwierzęciem modelowym będą sześciodniowe larwy ryby gatunku *Danio rerio*., którym zostaną podane odpowiednie środki terapeutyczne, a jako kontrola użyte zostanie medium E3 i 0,1% roztwór DMSO służący do rozpuszczania związków. Celem naukowym doświadczenia jest wyodrębnienie substancji o aktywnym działaniu i ocena potencjału przeciwnowotworowego związków, co w przyszłości przyczyni się do rozwoju tzw. medycyny spersonalizowanej polegającej na doborze skutecznej terapii dla indywidualnego pacjenta, a także profilaktyki, diagnozowania i leczenia chorób u ludzi.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA

W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane sześciodniowe larwy *Danio rerio*. Liczba zwierząt wynosi 4965 larw.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed, Scopus oraz Web of Science (JCR).

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:

Zebrafish, cancer cells, metastasis, *Danio rerio*, anticancer drugs, xenobiotics, HDIs

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że:

A. Istnieją prace przedstawiające badania, w których testowano wpływ niektórych wybranych przez nas substancji na danio pręgowany, jednak badania przeprowadzone były głównie pod kątem toksyczności. W naszych badaniach będziemy oceniać jak dany terapeutyk wpływa na progresję lub inhibicję wzrostu nowotworów. Testowane przez nas leki mają udowodnione działanie przeciwnowotworowe, jednak danio pręgowany stanowi model głównie do screeningu na wczesnym etapie życia do badania profilu biodystrybucji i toksyczności wybranych substancji. W naszych badaniach będziemy prowadzić obserwacje również na dorosłych osobnikach.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie wiedzy podstawowej w zakresie oceny skuteczności testowanych leków pod kątem rozwoju komórek nowotworowych;

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowywaniu nowych terapii leczenia nowotworów. Uzyskane wyniki pozwolą nam określić najlepszą formę oraz dawkę leku, który pozwoli na przeprowadzenie efektywnej terapii o jak najmniejszej ilości skutków ubocznych.

Proponowane doświadczenie zaplanowano zgodnie z zasadą 3R:

1. Zastąpienie

W celu rzetelnego zweryfikowania aktywności przeciwnowotworowej badanych związków znacznie bardziej wiarygodne wyniki uzyska się w trakcie zastosowania metody z udziałem zwierząt. Badania *in vitro* nie pozwolą na określenie pełnego potencjału przeciwnowotworowego badanych substancji. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanych substancji na cały organizm będące podstawą jego funkcjonowania – tkanki, a także wzajemne interakcje między nimi.

2. Ograniczenie

W doświadczeniu zaplanowano użycie 4965 larw *Danio rerio*. Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do niezbędnego minimum, który pozwoli osiągnąć zakładane cele, czyli oceny działania badanych związków. Zaplanowana liczba zapewnia powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność umożliwiając równocześnie rzetelną analizę wyników za pomocą testów statystycznych.

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

Jednocześnie precyzyjna i przemyślana grupa kontrolna umożliwia uzyskanie wiarygodnych wyników, co znacznie zmniejsza ryzyko przeprowadzania kolejnych testów lub ich powtarzania, a tym samym zwiększenia ilości zwierząt.

3. Udoskonalanie

~~Zastosowanie odpowiedniej liczby larw pozwoli na zredukowanie rozrzutu otrzymanych wyników.~~

Wykorzystane metody badawcze zostały wybrane tak, aby ograniczyć do minimum ból, cierpienie i dystres. Zwierzęta w całym okresie doświadczalnym będą przebywały pod opieką doświadczonego personelu, w ściśle określonych i kontrolowanych, a także wzbogacanych warunkach doświadczalnych, przestrzeganych zgodnie z procedurami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP), gdzie będą przeprowadzone doświadczenia. Określone czynności będą przeprowadzane na zwierzętach poddanych znieczuleniu, co ma niebagatelny wpływ na ograniczenie bólu, cierpienia i dystresu.

Planowane badania należą do grupy badań podstawowych, mających na celu poznanie efektów działania badanych związków, stąd też nie ma możliwości zastąpienia zwierząt, metodami alternatywnymi.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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