

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł : **Leczenie przerzutowego guza płuc za pomocą terapeutycznych kompleksów białek wiążących żelazo**

2.Czas trwania projektu. **5 lat**

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **nowotwór, przerzuty, makrofagi, terapia nowotworów**

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.

Celem badań jest ocena skuteczności komórkowego systemu dostarczania cząsteczek do nowotworu (rak sutka) oraz mikroprzerzutów nowotworowych w celach terapeutycznych. W badaniach zostanie wykorzystane zjawisko kierunkowej migracji makrofagów podanych dożylnie do nowotworów raka sutka. Makrofagi będą nośnikami cząstek terapeutycznych (białek wiążących żelazo skompleksowanych z lekiem przeciwnowotworowym). W planowanych eksperymentach zamierzamy również wykorzystać immunostymulację substancjami, które łączą się z receptorem i powodują aktywację odpowiedzi przeciwnowotworowej. 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 będzie wywoływało dyskomfort u zwierząt włączonych do badań. Po stronie przewidywanych szkód wystąpi wykorzystanie zwierząt do badań, podczas których zwierzęta będą przyjmowały zastrzyki (dożylnie i/lub dootrzewnowe) oraz śmierć jako szkoda ostateczna. Jednakże wszystkie procedury w przedstawionym projekcie zostały zaplanowane tak, aby zredukować możliwość wystąpienia efektów ubocznych terapii, a stres i dyskomfort zwierząt ograniczyć do minimum. Korzyściami płynącymi z zaplanowanych doświadczeń będzie wiedza, która może stanowić podstawę do opracowania nowej terapii przeciwnowotworowej. 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

Mysz domowa, całkowita liczba myszy: 525 osobników.

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

W planowanych badaniach chcemy ocenić skuteczność komórkowego systemu dostarczania cząsteczek do guza nowotworowego oraz mikro-przerzutów nowotworowych w celach terapeutycznych. W związku z tym będziemy badać zależności między układem immunologicznym żywego organizmu, a jego guzem/guzami nowotworowym oraz oceniać miejsca, do których migrują żywe komórki odpornościowe (makrofagi) są nośnikami leku. Nie sposób odwzorować ten układ eksperymentalny bez wykorzystania całego organizmu.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: Google Scholar, Web of Science (JCR) oraz PubMed wykorzystując następujące słowa kluczowe: „primary tumor”, „metastasis”, „macrophages” oraz „cancer therapy”.

W literaturze występują informacje na temat zastosowania różnych rodzajów komórek jako nośników leków (również makrofagów). Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że nie prowadzono do tej pory takich badań, w których wykorzystywano zarówno komórki immunologiczne,

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

jak i leki połączone z białkiem. Nikt na świecie nie wykonuje obecnie terapii nowotworów za pomocą makrofagów ładowanych białkami nośnikowym skompleksowanym z lekiem. W dotychczasowych badaniach ustaliliśmy optymalne sposoby otrzymywania, aktywacji, ładowania i podawania komórek nośnikowych (liczne test i optymalizacje *in vitro*).

Ponadto obecne terapie nowotworów nie są skuteczne, ze względu na fakt, że zbyt mała ilość leku trafia do guza nowotworowego. Jest to spowodowane brakiem naczyń krwionośnych oraz znacznym niedotlenieniem obszaru powstawania i rozwoju guza nowotworowego. Obecność miejsc niedotlenionych odpowiada za powstawanie bardzo trudnych do wykrycia i leczenia przerzutów, dlatego tak ważne jest zwiększenie skuteczności docierania leków do tych właśnie miejsc. Żadna z obecnie stosowanych terapii nie ma zdolności docierania do miejsc o takiej charakterystyce.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu może stanowić podstawę zarówno 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.

### **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. Konieczność wykorzystania tego gatunku (Mysz domowa, szczep BALB/c) wynika z faktu głębokiego zrozumienia mysiego układu odpornościowego, dostępności odpowiednich zwierząt, jak i możliwości prowadzenia terapii nowotworów (po ich wcześniejszym rozwoju) oraz znanym przebiegiem choroby. Nie ma możliwości całkowitego zastąpienia żywych zwierząt innym modelem badawczym, ponieważ nie ma obecnie sposobu na idealne odwzorowanie mikrośrodowiska guza nowotworowego w interakcji z komórkami układu odpornościowego. Co więcej wykorzystanie zwierząt jest konieczne ponieważ prowadzimy badanie terapii podawanej dożylnie, a odwzorowanie farmakokinetyki jest niemożliwe w układzie *in vitro*.

### **Zasada ograniczenia**

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach (liczebność ustalona została z wykorzystaniem narzędzi statystycznych). Do każdej procedury która będzie przeprowadzana oddzielnie zaplanowano grupy kontrolne [np. otrzymujące PBS (sól fizjologiczna buforowana fosforanem) lub lek referencyjny], muszą być one 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**

Wszystkie procedury zawarte we wniosku zostały zaplanowane tak aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt. Warunków bytowania zwierząt zostaną urozmaicone przez umożliwienie myszom znalezienia schronienia w plastikowym domku (typu igloo) lub tekturowych rurkach. Czas podawania i liczba komórek nowotworowych zostały zoptymalizowane i mają na celu indukcję nowotworów, ale jednocześnie powodować jedynie minimalny dyskomfort dla myszy. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu są przeszkolone i kompetentne w wykonywanych czynnościach. planuje się zastosować wczesne, humanitarne zakończenie procedury w przypadku pojawienia się objawów będących podstawą do decyzji uśmiercenia zwierzęcia.

### 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.