

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Zastosowanie lipidowych nanonośników tlenu w terapii nowotworów”

2. Czas trwania projektu: 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): lipidowe nanonośniki tlenu, niedotlenienie, rak piersi, radioterapia

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.

Niskie stężenie tlenu w tkance ogranicza czułość nowotworów na radioterapię i inne rodzaje terapii przeciwnowotworowych. Sprawdzono wiele różnych sposobów, aby zwiększyć utlenowanie guzów nowotworowych w warunkach klinicznych, m.in. oddychanie tlenem pod zwiększonym ciśnieniem czy sztuczne nośniki tlenu. Wszystkie te podejścia okazały się jak dotąd nieskuteczne. Proponowanym w zaplanowanym doświadczeniu rozwiązaniem tego problemu jest wykorzystanie lipidowych nanonośników, które uwalniają tlen lokalnie do otoczenia pod wpływem ultradźwięków.

Zaplanowane doświadczenie podzielone zostało na trzy etapy. Pierwszy etap zbada wzrost utlenowania tkanki guza po zastosowaniu lipidowych nanonośników tlenu. Do monitorowania stężenia tlenu w tkance wykorzystana zostanie nieinwazyjna tlenometria techniką elektronowego rezonansu

paramagnetycznego (EPR). W tym samym etapie analizowane będą także właściwości badanych lipidowych nanonośników jako kontrastu ultrasonograficznego. Następnie sprawdzone zostanie czy badane nanonośniki nie wywołują efektów toksycznych (etap trzeci). Ostatnim etapem doświadczenia będzie określenie wzrostu efektywności radioterapii po podaniu lipidowych nanonośników tlenu.

W planowanym doświadczeniu efektywność lipidowych nanonośników tlenu zostanie zbadana w modelu mysiego raka piersi. Ten sam model wykorzystany został przez wnioskodawców w eksperymentach badających efektywność nanopęcherzyków tlenu, dzięki czemu możliwe będzie bezpośrednie porównanie skuteczności nowej formułacji nośników. Wszystkie wykorzystane w eksperymencie myszy będą szczepione ortotopowo (do pakietu mlecznego) komórkami nowotworowymi i uśmiercane w różnych punktach czasowych, aby na pobranych tkankach przeprowadzić dalsze analizy biochemiczne.

Opracowany w zaplanowanym doświadczeniu protokół terapeutyczny pozwoli na zwiększenie efektywności terapii przeciwnowotworowych, których skuteczność obniżona jest w guzach z obniżonym stężeniem tlenu.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, 280 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

__EBSCO; _X_PUBMED; _X_Google Scholar; __AGRICOLA; __ScienceDirect; _X_Web of Science (JCR);

Wykorzystano słowa kluczowe:

Lipid oxygen nanocarriers/ gas-core nanoparticles/ oxygen micelles/ lipid vesicles for oxygen delivery/

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

nanobubbles/ oxygen bubbles/ gas bubbles/ tumor tissue oxygenation/ tumor hypoxia/ oxygen radiosensitization/ ultrasound sensitive bubbles/ systemic oxygen delivery/ oxygen transport/ oxygen carriers/ ultrasound contrast agents

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono, że lipidowe nanonośniki tlenu uwalniające tlen pod wpływem impulsu ultradźwięków są potencjalnym sposobem rozwiązania problemu niedostatecznego utlenowania nowotworów zmniejszającego efektywność terapii nowotworowych.

Proponowane we wniosku lipidowe nanonośniki tlenu są nową formacją nanopęcherzyków tlenu badanych rozlegle przez wnioskodawców. Różnią się one od nich zarówno rozmiarem, składem jak i właściwościami. Bazując na badaniach wstępnych można przewidywać, że te różnice przekładać będą się na większą ich skuteczność w zwalczaniu hipoksji nowotworowej i zwiększaniu skuteczności radioterapii, mniejszą toksyczność ogólnoustrojową i lepsze właściwości jako środek kontrastowy do ultrasonografii.

Doświadczenie w pracy z nanopęcherzykami tlenu pozwoliło na zaplanowanie przebiegu eksperymentów oraz ilości i liczebności grup umożliwiające otrzymanie statystycznie istotnych wyników bez konieczności powtarzania eksperymentów.

Proponowane badania będą pierwszymi tego typu doświadczeniami badającymi skuteczność *in vivo* tej formacji lipidowych nanonośników tlenu.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na weryfikację hipotezy, że lipidowe nanonośniki tlenu są skuteczną i nietoksyczną metodą poprawy utlenowania i na tej drodze polepszenia efektywności radioterapii nowotworów.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze lub ugruntowanie istniejącej wiedzy w kierunku transportu tlenu do tkanki nowotworowej.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na znalezieniu skutecznego sposobu poprawy utlenowania tkanek, w szczególności nowotworowych.

Zastosowanie zasad 3R:

Replace (zastąpienie): zaplanowane badania nie mogą zostać przeprowadzone poza żywym organizmem; nie istnieją techniki alternatywne, o mniejszym stopniu inwazyjności, niosące tę samą informację w stosunku do technik proponowanych we wniosku.

Reduce (ograniczenie): liczba zwierząt została ograniczona do minimalnej liczby potrzebnej do uzyskania statystycznie istotnych wyników; zaplanowano analizy na kilku poziomach – na poziomie organizmu, tkanek (IHC), oraz na poziomie molekularnym (badanie czynników kardiotoxyczności, enzymów wątrobowych, analiza Western Blot białek związanych z hipoksją). Kompleksowe podejście do badań pozwala na maksymalizację danych uzyskiwanych z każdego zwierzęcia.

Refine (udoskonalenie): badania nieinwazyjne (USG, EPR) – oprócz zmniejszenia liczby zwierząt, stresu i bólu w porównaniu do bardziej inwazyjnych technik, prowadzi również do uzyskiwania bardziej spójnych danych. Zwierzętom zapewnione będą najlepsze warunki i stała opieka weterynaryjna. W klatce znajdować będzie się maksymalnie 5 zwierząt, co zapewnia odpowiednią powierzchnię bytową i socjalizację. Każda klatka będzie zaopatrzona we wzbogacenia umożliwiające realizację zadań właściwych gatunkowi: drewniane klocki do ścierania siekaczy czy materiał do budowy gniazd.

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.