

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu : „**Medycyna spersonalizowana leczenia guzów litych wykorzystująca terapię celowaną w mechanizmy naprawy DNA, w oparciu o zjawisko syntetycznej letalności**”
2. Czas trwania projektu: 1 stycznia 2018-31 grudnia 2021 r.
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) : syntetyczna letalność, nowotwory, PARP, Rad52, HDAC
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **F**
 - 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 badania jest sprawdzenie możliwości addytywnego działania powszechnie stosowanego cytostatyku z inhibitorami białek uczestniczących w naprawie pęknięć podwójnej nici DNA w terapii guzów litych złośliwych nowotworów. W klinice terapią pierwszego wyboru dla chorych na te nowotwory są zabiegi chirurgiczne, chemio- i radioterapia. Takie leczenie jest bardzo obciążające dla chorych. Poza tym nie wszystkie komórki nowotworowe są usuwane podczas takiej terapii. W organizmie chorego często pozostają komórki macierzyste nowotworu, które mogą dać wznowę. Ponadto intensywna chemioterapia może przyczynić się do rozwoju kolejnych nowotworów u chorego. Skojarzenie chemioterapii przy obniżonych dawkach leku z syntetyczną letalnością wywołaną przez inhibitory

naprawy pęknięć podwójnej nici DNA być może zrewolucjonizuje aktualne terapie. Syntetyczna letalność polega na zahamowaniu ekspresji jednego genu, podczas, gdy inny gen o podobnych cechach został uszkodzony. Tego typu zjawisko często obserwuje się w nowotworach, lecz dotąd nie było wykorzystywane w terapii guzów litych. Planujemy zbadać działanie naszej terapii na komórki 3 różnych nowotworów zarówno wrażliwych (2 linie komórkowe) jak i nie wrażliwych (2 linie komórkowe) na stosowane w badaniu inhibitory naprawy pęknięć podwójnej nici DNA. Chcemy też sprawdzić, czy ograniczenie aktywności szeregu białek uczestniczących w naprawie uszkodzeń nici DNA wywołanych chemioterapią przy jednoczesnym wyłączeniu aktywności białek uczestniczących w naprawie pęknięć podwójnej nici DNA w liniach komórek niewrażliwych na inhibitory (takie nowotwory występują u ludzi) zwiększy śmiertelność komórek nowotworowych.

Liczbę zwierząt zredukowano do 4 osobników każdej z płci w każdej grupie doświadczalnej zgodnie z obliczeniami statystycznymi umożliwiającymi ocenę istotności otrzymanych wyników. Wstępnie przeprowadzone badania *in vitro*, pozwalają przyjąć hipotezę o przydatności terapeutycznej badanej kombinacji związków. Doświadczenie zostanie zakończone eutanazją zwierząt z pobraniem tkanek (guzów) do analizy.

LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

864 osobników. W tym: 432 samice i 432 samce myszy szczepu NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1 Wjl/SzJ)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

W naszym projekcie *zgodnie z zasadą zmniejszyć cierpienie*, będziemy stosować cienkie igły (28G) przy podawaniu leków, zapewnimy myszom przebywanie w trakcie doświadczenia po 4-5 osobników w klatce ze wzbogaconym środowiskiem. Badanie będziemy przeprowadzać w ograniczonym czasie, aby nie dopuścić do nasilenia cierpienia zwierząt. Czas wzrostu guza w myszach od momentu pojawienia się guzów będzie ograniczony do 4 tygodni. W sytuacji gdy zaobserwujemy u zwierząt cierpienie zbliżające się do niedopuszczalnego zostaną one poddane eutanazji przed planowanym wcześniej końcem badania. Zgodnie z zasadą *zredukować* zmniejszyliśmy liczbę badanych osobników do 4 samic i 4 samców w grupie, przy jednoczesnej dbałości o prawidłowe grupy kontrolne, które zapewnią nam możliwość rzetelnej analizy uzyskanych wyników. Zgodnie z zasadą *zastąpić* wykonaliśmy szereg badań *in vitro* i *ex*

vivo. Doświadczenia te będą jeszcze kontynuowane przed przystąpieniem do realizacji naszego badania na modelu zwierzęcym. Nie możemy wykluczyć doświadczenia z udziałem zwierząt laboratoryjnych przede wszystkim dlatego, że tylko w badaniach *in vivo* można zbadać wpływ stosowanych terapeutyków na komórki nowotworowe w złożonym układzie jakim jest organizm ssaka, gdzie oddziałują różne systemy przekazywania informacji np. hormony, cytokiny, białka ostrej fazy itp., gdzie stosowane terapeutyki podlegają „obróbce” w narządach wewnętrznych (wątroba).

Nagromadzony wcześniej materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że planowane przez nas badania pozwolą na uzyskanie wyników, które dadzą podstawy do wprowadzenia nowych terapii przeciwnowotworowych do badań klinicznych.