

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: Dostarczanie cząsteczek terapeutycznych do nowotworów zlokalizowanych w płucach (rak płuc i przerzuty raka piersi do płuc) z wykorzystaniem innowacyjnego systemu komórkowego

1.Czas trwania projektu: 3 lata r.

2.Słowa kluczowe: nowotwór, przerzuty nowotworowe, makrofagi, monocyty, terapia nowotworów, mysz model nowotworowy

3.Cel projektu (art. 3 ustawy): B

- | |
|---|
| <p>A. Badania podstawowe</p> <p>B. Badania translacyjne lub stosowane</p> <p>C. Badania mające na celu zachowanie gatunku</p> <p>D. Badania z zakresu medycyny sądowej</p> <p>E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich</p> <p>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</p> <p>G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego</p> <p>H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych</p> |
|---|

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.

<p>Celem badań jest ocena skuteczności komórkowego systemu dostarczania cząsteczek do guza nowotworowego (rak płuc) oraz mikroprzerzutów nowotworowych (w płucach) w celach terapeutycznych. W badaniach zostanie wykorzystane zjawisko kierunkowej migracji monocytów/makrofagów podanych dożylnie do nowotworów płuc oraz przerzutów raka piersi do płuc. Makrofagi będą nośnikami związków chemicznych (leków antynowotworowych, radioizotopów). 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 z pewnością wywoływało dyskomfort u zwierząt włączonych do badań.</p>

Jednakże wszystkie procedury w przedstawionym projekcie zostały zaplanowane tak, aby zredukować możliwość wystąpienia efektów ubocznych terapii, a stres i dyskomfort zwierząt ograniczyć do minimum. Uzyskanie danych z proponowanego projektu może stanowić podstawę 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.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

660myszy laboratoryjnych (BALB/c Athymicnudemouse)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

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

Google Scholar, Web of Science (JCR) oraz PubMed Wykorzystałam słowa kluczowe:

primary tumor / metastasis / macrophages / monocytes / cancertherapy.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że komórki immunologiczne (makrofagi) są wykorzystywane jako nośniki leków. Po przeszukaniu literatury stwierdzam, że badania wykorzystujące zarówno komórki immunologiczne, jak i leki/ radioizotopy połączone z białkiem, nie były do tej pory prowadzone. Podobnie żadna z obecnie wykonywanych na świecie terapii nowotworów nie obejmuje wykorzystania makrofagów ładowanych klatką białkową skompleksowaną z lekiem lub radioizotopem. Problemem z jakim boryka się współczesna onkologia jest to, że obecne terapie nowotworów nie są skuteczne – ze względu na brak naczyń krwionośnych oraz znaczne niedotlenienie obszaru powstawania i rozwoju guza nowotworowego, zbyt mała ilość leku trafia do guza. Powstawanie bardzo trudnych do wykrycia i leczenia przerzutów związane jest z występowaniem miejsc niedotlenionych, dlatego niezwykle istotne jest zwiększenie skuteczności

docierania leków do tych właśnie miejsc. Wśród obecnie stosowanych terapii nie ma takiej, która wykazywałaby zdolności docierania do miejsc o takiej charakterystyce. Badania zaplanowane w tym wniosku będą wykonywane w ramach projektów badawczych (FNP, ERC), które zostały przez oceniających uznane za wyjątkowo innowacyjne.

- A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że w protokoły pożywania, ładowania i podawania komórek nośnikowych są opracowane. Ponadto, w chwili obecnej dysponujemy nowymi kompleksami klatka-lek.
- B. Brak jest danych dotyczących skuteczności terapii z wykorzystaniem nowych kompleksów klatka-lek.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne istniejącej wiedzy w kierunku oceny zależności między układem immunologicznym a guzem/ guzami nowotworowymi.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowaniu nowej terapii antynowotworowej. Ze względu na precyzyjniejsze dostarczanie leków do guza, możliwe będzie znaczne zredukowanie dawki podawanego leku. W nowej terapii antynowotworowej lek będzie dostarczany precyzyjnie w miejsce guza, przez co będzie ona bezpieczniejsza. W konsekwencji także uda się zmniejszyć efekty uboczne towarzyszące terapii cytostatykami. Zasada zastąpienia

Przed badaniami in vivo zrealizowano wyczerpujące badania in vitro, które pokazały, że białko (także w kompleksie z lekami) jest pobierane bardzo efektywnie przez makrofagi oraz zostaje przekazywane z makrofagów specyficznie do komórek nowotworowych. Do realizacji badań w ramach wniosku wybrany został gatunek o możliwie najniższym poziomie rozwoju, umożliwiającego jednocześnie badanie interesujących zależności. Wybranie gatunku (Mysz domowa BALB/c Athymic nude mouse) jest spowodowana szeregiem czynników: dogłębnego opisu mysiego układu odpornościowego, powszechności wykorzystania tego modelu, jak i obecności kompatybilnych dla BALB/c Athymic nude mouse ludzkich linii nowotworowych ze znanym przebiegiem choroby. W badaniach nad systemem dostarczania leków, nie ma możliwości zastosowania innego modelu badawczego niż żywe zwierzęta, niemożliwe jest w chwili obecnej idealne odwzorowanie całego organizmu w warunkach in vitro.

Zasada ograniczenia

Liczebność zwierząt w grupach została ustalona z wykorzystaniem narzędzi statystycznych tak by badania wykonane zostały na najniższej możliwej liczbie zwierząt. Ze względu na fakt dużej zmienności interesujących nas parametrów (wzrost nowotworu lub dystrybucja komórek i leku) w każdej procedurze zaplanowane zostały grupy kontrolne (np. otrzymujące PBS). W eksperymentach użyte będą wyłącznie zwierzęta pochodzące z certyfikowanych hodowli.

Zasada udoskonalenia

Sposób przeprowadzenia procedur został opracowany tak by stres oraz dyskomfort zwierząt został ograniczony w jak największym stopniu. Zarówno moment podawania jak i liczba komórek nowotworowych zostały precyzyjnie określone by z jednej strony indukować nowotwór, ale jednocześnie powodować jedynie minimalny dyskomfort dla myszy. Zwierzęta biorące udział w eksperymentach (myszy) utrzymywane są w warunkach środowiskowych odpowiednich dla ich gatunku. Cały zespół biorący udział w eksperymentach to osoby przeszkolone i kompetentne w wykonywanych czynnościach. W ramach niektórych czynności planuje się podać odpowiednie znieczulenie (np. izofluran w procedurze I i II czynność 3). Ponadto zaplanowano zastosowanie wczesnego, humanitarnego zakończenia procedury w przypadku pojawienia się objawów będących podstawą do decyzji uśmiercenia zwierzęcia.

8. Projekt jest objęty oceną **retrospektywną**²

NIE- na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

NIE

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

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