

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Dostarczanie cząsteczek terapeutycznych do nowotworów jajnika i jego przerzutów z wykorzystaniem innowacyjnego systemu komórkowego

2. Czas trwania projektu: 3 lata r.

3. Słowa kluczowe: nowotwór, przerzuty nowotworowe, makrofagi, monocyty, terapia nowotworów, myszy model nowotworowy

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): 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 guza nowotworowego (rak jajnika) oraz mikroprzerzutów nowotworowych (w płucach) w celach terapeutycznych. W badaniach zostanie wykorzystane zjawisko kierunkowej migracji monocytów/makrofagów podanych dootrzewnowo do nowotworów jajnika i podanych dożylnie – do ich przerzutów 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. 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

765myszy 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 choć w literaturze występują informacje na temat zastosowania różnych rodzajów komórek jako nośników leków (również makrofagów)nie prowadzono do tej pory takich badań, w których wykorzystywano zarówno komórki immunologiczne, jak i leki/ radioizotopy połączone z białkiem. Nikt na świecie nie wykonuje obecnie terapii nowotworów za pomocą makrofagów ładowanych klatką białkową skompleksowaną z lekiem lub radioizotopem. 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. Planowane badania będą wykonywane w ramach projektów badawczych (FNP, ERC) i zostały przez oceniających uznane za wyjątkowo innowacyjne.

- A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że w dotychczasowych badaniach ustaliliśmy optymalne sposoby pożywiania, ładowania i podawania komórek nośnikowych. Co więcej, obecnie dysponujemy nowymi kompleksami klatka-lek.
- B. Brak jest danych dotyczących efektywności 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. 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 monocyty/ makrofagi bardzo efektywnie pobierają egzogenne białko również w kompleksie z lekami, a także że jest ono przekazywane z monocytów/ makrofagów specyficznie do komórek nowotworowych. Wybrano gatunek o możliwie najniższym poziomie rozwoju, umożliwiającego jednocześnie badanie interesujących zależności. Konieczność wykorzystania tego gatunku (Mysz domowa BALB/c Athymicnudemouse) wynika z faktu głębokiego zrozumienia mysiego układu odpornościowego, dostępności odpowiednich zwierząt, jak i kompatybilności BALB/c Athymicnudemouse z ludzkimi liniami nowotworowymi ze znanym przebiegiem choroby. Nie ma możliwości całkowitego zastąpienia żywych zwierząt innym modelem badawczym, szczególnie w badaniach nad systemem dostarczania leków, ponieważ nie ma obecnie sposobu na idealne odwzorowanie całego organizmu *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), 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. Czas podawania i liczba komórek nowotworowych zostały zoptymalizowane i mają na celu indukcję nowotworów, ale jednocześnie powodować jedynie minimalny dyskomfort dla myszy. Wykorzystane zwierzęta (myszy) utrzymywane są w warunkach środowiskowych odpowiednich dla ich gatunku. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu są przeszkolone i kompetentne w wykonywanych czynnościach. W ramach czynności doświadczalnych zaplanowano odpowiednie znieczulenie (izofluran w procedurze II i III czynność 3), a także planuje się zastosować wczesne, humanitarne zakończenie procedury w przypadku pojawienia się objawów będących podstawą do decyzji uśmiercenia zwierzęcia.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną² **TAK**

- 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.