

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Biodystrybucja radioznakowanych antagonistów do celowanej terapii radionuklidowej.

2. Czas trwania projektu: 01.07.2019-30.06.2024 (5 lat)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): antagoniści, receptory GRP, radioznaczniki, terapia radionuklidowa

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.

Schorzenia nowotworowe, mimo dostępności różnych metod leczniczych, wciąż stanowią wyzwanie i niezbędne jest poszukiwanie innowacyjnych podejść w celu zwiększenia skuteczności ich leczenia. Badania prowadzone nad nowymi znacznikami dla medycyny nuklearnej mogą przyczynić się do wczesnego wykrywania raka jak i bardziej selektywnych terapii celowanych, szczególnie dzięki obrazowaniu PET lub SPECT. Od wielu lat peptydowe analogi peptydów regulujących wykazujące własności agonistyczne do receptorów są uznanym nośnikiem dla radionuklidów do diagnostyki i terapii nowotworowej (pary radionuklidów takie jak $^{99m}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$ czy $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$). Oczekuje się, że zastosowanie antagonistów może zwiększyć skuteczność wykrywania i leczenia nowotworów.

Cząsteczki będące przedmiotem niniejszego wniosku zawierają peptyd bombezynę (BBN) wykazujący

własności antagonistyczne do receptorów GRP (Gastrin Releasing Peptide Receptors), których zwiększona ekspresja towarzyszy nowotworom piersi, prostaty, trzustki i drobnokomórkowego raka płuc. Przedmiotem wniosku jest zbadanie farmakokinetyki oraz powinowactwa badanych cząsteczek po ich wyznakowaniu izotopami stanowiącymi parę diagnostyczno-leczącą tj. ^{68}Ga do diagnostyki i ^{177}Lu do leczenia.

Aby stwierdzić przydatność nowego związku konieczna jest wiedza na temat mechanizmów jego działania, a szczególnie znajomość efektów niepożądanych i pożądanых. W związku z tym projekt obejmuje m.in. analizę biodystrybucji związku *in vivo*. Badania będą prowadzone na zwierzętach z podskórnie wszczepionymi komórkami ludzkich nowotworów.

W proponowanych badaniach będą wykorzystane zwierzęta z wszczepionymi podskórnie komórkami nowotworowymi ludzkiego raka stercza. Wywołane zmiany nowotworowe mogą doprowadzić do stanu wyniszczenia organizmu (kacheksji) i w takim przypadku zwierzę zostanie poddane wcześniejszej humanitarnej eutanazji. Jednym z powodów do wcześniejszej eutanazji będzie spadek masy ciała spadnie o 20%.

Projekt przyczyni się do rozwoju nowych związków do celowanej terapii nowotworowej, a uzyskana wiedza będzie stanowiła podstawę do rozwoju aplikacji obejmujących cząsteczki zawierające peptyd bombezyne (BBN) wykazujący własności antagonistyczne do receptorów GRP.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu planuje się wykorzystać następujące gatunki i ilość zwierząt: myszy NOD SCID, samce, 5-7 tydzień życia – 160 sztuk.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Uwzględnienie zasady zastąpienia:

W przypadku proponowanego projektu myszy NOD SCID stanowią optymalny model stosowany w przedklinicznych badaniach radiofarmaceutyków *in vivo*. Model ten nie wytwarza komórek układu

immunologicznego (limfocytów T i B), umożliwiając tym samym wytworzenie przeszczepów ksenogenicznych. Dedykowany jest do badań biologii guzów nowotworowych oraz efektów działania związków przeciwnowotworowych. Ponadto, nie jest możliwe zastąpienie modelu zwierzęcego metodami alternatywnymi (np. modelowaniem komputerowym czy hodowlami *in vitro*), ponieważ pełna odpowiedź organizmu na badany czynnik eksperymentalny jest możliwa tylko w organizmie, który podlega wpływom czynników endogennych.

Uwzględnienie zasady ograniczenia:

Liczba zwierząt w doświadczeniu została zaplanowana tak, aby była jak najmniejsza, co zostało poparte doświadczeniem własnym i analizą statystyczną mocy testu i liczebności próby na podstawie strony internetowej www.biomath.info/power/index.htm.

Uwzględnienie zasady udoskonalenia:

W planowanym eksperymencie uwzględniono procedury ograniczające cierpienie i stres zwierząt. Narażenie na działanie badanego związku w planowanym doświadczeniu zostało ograniczone do minimum. Zarówno jednokrotne podanie badanej substancji, jak również dawka i czas ekspozycji, uważane są za możliwie jak najniższe narażenie, wykazujące negatywny efekt na funkcjonowanie organizmu. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na ból zwierzęcia zostanie ono poddane natychmiastowej eutanazji. Jednocześnie wdrażając wytyczne EU dotyczące udoskonalenia proponujemy zastosowanie zwierząt w jednym wieku, o tej samej płci, podobnej masie ciała i od jednego hodowcy co zapewni jednorodność próby.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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