

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: **Rola galaktozyloceramidu (GalCer) w oporności komórek raka gruczołu piersiowego na doksorubicynę i paklitaksel.**

1.Czas trwania projektu: **01.07.2019 - 01.07. 2020**

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **UGT8, GalCer, apoptoza, doksorubicyna, paklitaksel**

3.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **badania podstawowe**

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.

Wcześniejsze badania własne wykazały, że enzym - syntaza galaktozyloceramidu (UGT8) poprzez syntezę galaktozyloceramidu (GalCer) może mieć udział w progresji raka gruczołu piersiowego do bardziej złośliwej postaci. Uzyskane wyniki sugerują, że obecność GalCer w komórkach rakowych związana jest z ich większą opornością na stres. W oparciu o wyniki proponujemy, że GalCer odgrywa istotną rolę w oporności komórek raka gruczołu piersiowego na chemioterapię. Aby jednak te spostrzeżenia mogły znaleźć praktyczne zastosowanie w klinice raka gruczołu piersiowego konieczne są dalsze badania, których celem będzie wykazanie wpływu UGT8 i GalCer na lekooporność komórek raka gruczołu piersiowego w testach *in vivo* z wykorzystaniem modelu zwierzęcego.

Obecnie w leczenie raka gruczołu piersiowego stosuje się głównie schematy złożone z kilku leków cytostatycznych ułożonych w odpowiednie cykle, jest to tak zwana chemioterapia wielolekowa. Łączenie

kilku leków ma na celu zmniejszenie oporności nowotworów na stosowane leczenie. O wiele rzadziej stosowana jest chemioterapia jednolekowa, co więcej w przypadku guzów o pośredniej lub wysokiej złośliwości może być wyleczonych wyłącznie przy zastosowaniu wielolekowej chemioterapii. Dokсорubicyna w leczeniu nowotworów raka gruczołu piersiowego często jest łączona z lekiem należącym do grupy taksanów: paklitakselem.

W planowanych badaniach wykorzystane zostaną komórki 4T1 mysiego raka sutka z nadekspresją mysiego enzymu UGT8 (komórki 4T1.PURO/UGT8 produkujące znaczne ilości GalCer, które charakteryzują się zwiększoną opornością na dokсорubicynę oraz paklitaksel w porównaniu z komórkami kontrolnymi (komórki 4T1.PURO), analogicznie jak to ma miejsce w przypadku ludzkich komórek raka gruczołu piersiowego. Komórki 4T1.PURO/UGT8 i komórki 4T1.PURO przeszczepiane będą myszom BALB/c, a następnie zwierzęta leczone będą przez podawanie dokсорubicyny, paklitakselu lub łącznie obu cytostatyków.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

96-osobników- mysz domowa (*Mus musculus*)- 6-8 tygodniowe myszy, samice, szczep Balb/c nu/nu.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Planowane badania *in vivo* poprzedzone zostały badaniami *in vitro*, które wykazały anty-apoptotyczny charakter UGT8 i GalCer w leczeniu dokсорubicyną oraz paklitakselem. W badaniach konieczne jest użycie zwierząt ponieważ tylko w żywym organizmie w pełni można zbadać wspólny wpływ obu leków na proces nowotworowy komórek modelowych różniących się poziomem ekspresji UGT8 i GalCer, który zależy od wielu złożonych interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi a komórkami śródbłonna i komórkami układu immunologicznego. Ponadto w badaniach *in vitro* nie ma możliwości odtworzenia układu odzwierciedlającego stan fizjologiczny obserwowany podczas rozwoju przerzutów nowotworowych w organizmie. Na tej podstawie, zgodnie z międzynarodowymi normami badań przesiewowych, wybierane są modele zwierzęce *in vivo* stanowiące niezbędne poprzedzenie

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

ewentualnych faz badań klinicznych. Myszy wykorzystywane do zaplanowanych doświadczeń utrzymywane będą w warunkach zapewniających dobrostan zwierząt. Zaplanowane procedury zaprojektowano tak, by możliwie maksymalnie ograniczyć liczbę zwierząt w badaniu oraz by zminimalizować ból, cierpienie i stres wykorzystywanych zwierząt. W przypadku zaobserwowania znacznego pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Ponadto u myszy z wyraźnym guzem nowotworowym stosowany będzie preparat przeciwbólowy, a procedura będzie prowadzona do wielkości guzów nie przekraczającej 2000 mm<sup>3</sup>. W badaniu zaplanowano wykorzystanie minimalnej liczby zwierząt, takiej która umożliwi uzyskanie istotnych statystycznie wyników.

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

EBSCO; PUBMED; Google Scholar; AGRICOLA; Science Direct; Web of Science (JCR); Thomson Innovation

Wykorzystałem słowa kluczowe i ich kombinacje: UGT8, galactosylceramide, mice, doxorubicin therapy, apoptosis, caspase-3.

**Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:** wyniki badań uzyskanych w trakcie realizacji projektu pozwolą na zdobycie wiedzy na temat wykorzystania UGT8 i GalCer w terapii raka gruczołu piersiowego. Oryginalne wykorzystanie komórek 4T1.PURO/UGT8 z neoekspresją UGT8 pozwoli na potwierdzenie hipotezy badawczej dotyczącej możliwości wykorzystania UGT8 jako celu terapii **przeciwnowotworowej, którego zahamowanie powinno zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na standardową chemioterapię.**

**A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:** wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* wskazują, iż ekspresja UGT8 w komórkach raka gruczołu piersiowego zmniejszała ich wrażliwość na cytotoksyczne działanie paklitakselu i doksorubicyny.

**B. Brak jest danych, lub też dane są mało wiarygodne lub nie są sprawdzone w zakresie:** brak jest danych dotyczących roli UGT8 w oporności komórek nowotworowych na leczenie z wykorzystaniem dokсорubicyny, prowadzonych *in vivo*, z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. Jedynym wyjątkiem są badania z wykorzystaniem komórek MDA-MB-231 raka gruczołu piersiowego z zahamowaną ekspresją UGT8, które przeszczepiano myszom Crl:NU-Foxn1<sup>nu</sup> w celu określenia jej roli w progresji tego nowotworu .

**Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na :** jednoznaczne określenie funkcji UGT8 w biologii raka gruczołu piersiowego i jego roli we wrażliwości/oporności komórek raka gruczołu piersiowego na leczenie dokсорubicyną łącznie z paklitakselem.

**A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze lub ugruntowanie istniejącej wiedzy w kierunku** spersonalizowanej metody leczenia nowotworów raka gruczołu piersiowego w tym nowotworów opornych na leczenie standardową terapią adjuwantową.

**B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na** upowszechnieniu wykorzystania UGT8 do konstrukcji testów diagnostycznych i predykcji raka gruczołu piersiowego. Na otrzymaniu inhibitora UGT8 w celu zahamowania jego aktywności i tym samym zwiększenia wrażliwości komórek raka gruczołu piersiowego z ekspresją UGT8 na leczenie dokсорubicyną i innymi cytostatykami

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.