

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Mezenchymalne komórki zrębu jako nośniki IL-12 i czynnik przeciwnaczyniowy DMXAA w terapii myszy z czerniakiem i przerzutami

2. Czas trwania projektu: 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): czerniak, IL-12, DMXAA,

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.

Czerniak (melanoma) to nowotwór złośliwy skóry, błon śluzowych i błony naczyniowej gałki ocznej. Wywodzi się on z komórek barwnikowych – melanocytów. Czerniak to nowotwór wyjątkowo oporny na działanie chemio- i radioterapii. Od wielu lat wysiłki badaczy koncentrują się nie tylko na eliminacji komórek nowotworowych, ale również na obserwacji właściwości komórek wspierających strukturę i metabolizm guzów nowotworowych tzw. mikrośrodowiska nowotworowego. W skład mikrośrodowiska nowotworowego wchodzi komórki układu immunologicznego, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, fibroblasty i in. Naczynia powstające w guzie są czynnikiem promującym rozrost i inwazyjność nowotworu – umożliwiają komórkom nowotworowym niezbędną wymianę metabolitów. Naczynia nowotworowe, często nefunkcjonalne i nieszczelne, powodują powstawanie rejonów przejściowego niedotlenienia, co przyspiesza progresję nowotworu. Działania terapeutyczne mające na

celu eliminację nowotworowych naczyń krwionośnych oraz stymulując komórki układu odpornościowego to rozwiązania skutecznie ograniczające wzrost guzów nowotworowych.

Celem projektu jest zbadanie wpływu kombinacji IL-12 wydzielanej przez modyfikowane mezenchymalne komórki zrębu (MSC) i leku antynaczyniowego DMXAA na wzrost guzów pierwotnych czerniaka B16-F10 i powstawanie przerzutów w płucach.

Mezenchymalne komórki zrębu (MSC) izolowane ze szpiku kostnego wykazują taksję w kierunku komórek nowotworowych. Komórki MSC podane do krwiobiegu zwierząt z wykształconymi guzami lokalizują się głównie w okolicach nowotworu. IL-12 to cytokina o szerokim spektrum działania, wykazuje zarówno działanie immunostymulujące jak i antyangiogenne. Lokalne uwalnianie IL-12 w guzie prowadzi do stymulacji układu odpornościowego i niszczenia komórek nowotworowych. DMXAA to czynnik przeciwnaczyniowy, skuteczny w eliminacji naczyń nowotworowych. Projekt polega na wykorzystaniu w terapii zmodyfikowanych genetycznie komórek MSC będących nośnikami terapeutycznego białka IL-12, dostarczającymi białko terapeutyczne w trudno dostępne rejony guza nowotworowego. Dodatkowo podawanie DMXAA powoduje niszczenie i eliminację naczyń krwionośnych w guzie nowotworowym.

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

Badania będą prowadzone na myszy domowej (*Mus musculus*); szczep C57BL/6NCrL. W badaniach przewidziano 150 myszy (samice).

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: PUBMED oraz Google Scholar.

Wykorzystano słowa kluczowe: czerniak, IL-12, DMXAA,

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono że:

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

Brak jest dostępnych danych dotyczących wykorzystania komórek MSC jako nośnika genu IL-12 w kombinacji z czynnikiem niszczącym naczynia DMXAA w terapii mysiego czerniaka B16-F10.

Przygotowując doświadczenie uwzględniono zasadę zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (3R):

1) Proponowane przez nas badanie można wykonać jedynie in vivo z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, w tym wypadku myszy. Obecnie nie ma możliwości, utworzenia in vitro na hodowlach tkankowych, układu badawczego odwzorowującego naczynia złożone mikrośrodowisko guza, naczynia okołonowotworowe oraz napływające komórki układu immunologicznego (zasada zastąpienia).

2) Doświadczenia zaplanowane w projekcie zostały w taki sposób zaprojektowane aby ograniczyć do minimum liczbę zwierząt, przy jednoczesnym zachowaniu istotności statystycznej uzyskanych wyników. Przewidziane procedury będą prowadzone w taki sposób aby po ich zakończeniu uzyskać maksymalną liczbę wyników (zasada ograniczenia).

3) Doświadczenie, które planujemy przeprowadzić, zostało przez nas zaplanowane w taki sposób, aby do minimum ograniczyć ból i stres mysz. Myszy będą trzymane w indywidualnie wentylowanych klatkach, w odpowiedniej dla nich temperaturze i wilgotności. Ich stan będzie nieustannie monitorowany przez wykwalifikowany personel oraz otoczone będą opieką weterynaryjną (siedem dni w tygodniu). Myszy będą miała całodobowy dostęp do świeżej wody i specjalistycznej paszy. W celu wzbogacenia środowiska w klatkach oprócz podstawowej, niepyłacej, chłonnej osikowej ściółki będzie również ściółka przeznaczona do budowy gniazd. W pomieszczeniu hodowlanym będzie zachowany 12 godzinny cykl dobowy światła (dzień/noc)..

#### 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.