

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Badania biodystrybucji znakowanych analogów inhibitora PSMA do diagnostyki raka prostaty.

2.Czas trwania projektu .5 lata

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) .PSMA, rak prostaty, BALB/c nude mice, farmakokinetyka

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.

Rak prostaty jest najczęściej występującemu nowotworem u mężczyzn. Wczesna diagnostyka i terapia jest obecnie możliwa dzięki radioizotopowym markerom takim jak analogi inhibitora PSMA (Prostate Specific Membrane Antibody) . Opracowano szereg analogów inhibitora PSMA do znakowania technetem-99m do znakowania radioizotopami diagnostycznymi takimi jak gal-68, jak również terapeutycznymi takimi jak itr-90 czy lutet-177. Opracowane cząsteczki zostały przebadane pod kątem właściwości biologicznych *In vitro*, na linii komórkowej ludzkiego raka prostaty LNCaP. Na podstawie badań wybrano obiecującą grupę związków charakteryzujących się podobnymi lub lepszymi parametrami wiązalności do komórek oraz o zbliżonej wartości hamującego stężenia leku na wzrost komórek nowotworowych do powszechnie uznanych w diagnostyce analogów inhibitora PSMA takich jak PSMA-11 czy terapii PSMA-617.

Badania farmakokinetyki zostaną przeprowadzone w kilku punktach czasowych, w celu określenia szybkości usuwania związku z krwi, kinetyki wychwytu, klirensu i oceny stabilności preparatu *in vivo*. Uzyskanie tych informacji z badań na zwierzętach zdrowych będzie pomocne przy wytypowaniu najkorzystniejszych związków do dalszych badań na zwierzęcych modelach nowotworowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań ekspresji receptora PSMA na powierzchni kilku linii komórkowych nowotworu prostaty (LNCaP, PC3) oraz dostępnej literatury wybrano obie te linie jako model PSMA+ oraz PSMA- guzów nowotworowych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz BALB/c, samce, 5-7 tydzień życia, 131 sztuk

Mysz BALB/c Nude samce, 5-7 tydzień życia, 70 sztuk

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED; _Google Scholar; _ScienceDirect; Web of Science (JCR).

Wykorzystałam słowa kluczowe: PSMA, LNCaP and PC3 cells, BALBc/nude mice, BALB/c mice, radiopharmaceuticals, biodistribution, pharmacokinetics.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że: nie prowadzono badań nad analogami inhibitora PSMA z przyłączonym linkerem HYNIC do znakowania ^{99m}Tc w celu diagnostyki przerzutów nowotworu prostaty.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: zaproponowane badania *in vivo* mają charakter badań podstawowych.

B. Brak jest danych dotyczących: farmakokinetyki analogu inhibitora PSMA z przyłączonym linkerem HYNIC. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na określenie właściwości farmakokinetycznych badanego związku, oznaczenie lokowania w wypreparowanych narządach i

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

osoczu krwi oraz określenie stabilność preparatu *in vivo*.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku radiochemii, radiobiologii i radiofarmacji.

Uwzględnienie zasady zastąpienia:

W przypadku proponowanego projektu myszy BALBc i BALB/c NUDE stanowią optymalny model stosowany w badaniach podstawowych oraz przedklinicznych radiofarmaceutyków *in vivo* (zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków) Myszy BALB/c NUDE nie wytwarzają komórek układu immunologicznego (limfocytów T), umożliwiając tym samym wzrost guzów z przeszczepionych, ksenogenicznych komórek raka prostaty, zwierzęta mogą mieć objawy choroby nowotworowej (np.: objawy wyniszczenia organizmu, spadek masy ciała, obniżenie apetytu, osowiałość) Model ten 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 analizą statystyczną mocy testu i liczebności próby z pomocą strony internetowej www.biomath.info/power/index.htm.

Uwzględnienie zasady udoskonalenia:

W planowanym eksperymencie zaplanowano procedury ograniczające cierpienie i stres zwierząt (t.j. humanitarne punkty końcowe). 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 cierpienie zwierzęcia zostanie ono poddane natychmiastowej eutanazji

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

☐ ~~NIE~~

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