

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Przedkliniczna ocena ekspozycji całego ciała na niskie dawki promieniowania X skojarzonych z inhibitorami immunologicznych „punktów kontrolnych” i/lub białka szoku cieplnego jako nowatorskiej terapii raka płuc.**
2. Czas trwania projektu: **01 czerwca 2018 - 01 czerwca 2022**
3. Słowa kluczowe: **rak płuc, niskie dawki promieniowania jonizującego, immunologiczne „punkty kontrolne”, białka szoku cieplnego**
4. Cel projektu (art. 3 ustawy): **Badania podstawowe**

### 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 płuc jest główną przyczyną zgonów na nowotwory u mężczyzn i drugą u kobiet. Do testowanych ostatnio potencjalnych leków przeciwnowotworowych należą inhibitory tzw. immunologicznych punktów kontrolnych oraz prokancerogennych białek szoku cieplnego (HSP).

Celem projektu jest poznanie skuteczności leczniczej immunostymulujących ekspozycji całego ciała myszy z indukowanym rakiem płuca na niskie dawki promieniowania jonizującego skojarzonych z blokadą immunosupresyjnej funkcji układu odpornościowego i/lub jednego z pronowotworowych mechanizmów wewnątrzkomórkowych. W dalszej perspektywie, uzyskane wyniki będą mogły przyczynić się do opracowania nowatorskich strategii leczenia raka płuc oraz, być może, innych teraopioopornych nowotworów złośliwych u ludzi.

Badania będą prowadzone na samcach myszy C57BL/6. Wszystkie procedury badawcze, którym zostaną poddane zwierzęta zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum występowanie bólu i dys stresu u zwierząt wykorzystanych w doświadczeniach.

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

1. Myszy C57BL/6 – 2 300

### 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując niniejszy projekt badawczy dokonano przeglądu literatury w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED, ScienceDirect, Web of Science dotyczącego

nowych terapii leczenia raka płuc. Korzystano z kombinacji następujących słów kluczowych: *lung cancer, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, HSP, low dose radiation, cancer immunoediting, surveillance system, tumour microenvironment*.

Stwierdzono, że w raku płuc, który zwykle diagnozowany jest w zaawansowanym stadium rozwoju, prognozy wyleczenia ciągle są zdecydowanie niekorzystne. Istnieje więc pilna potrzeba opracowania nowych, bardziej skutecznych form terapii tego nowotworu.

#### **Zasada zastąpienia**

Dla oceny skuteczności badanych terapii skojarzonych konieczna jest obserwacja zmian biologicznych pojawiających się u zwierząt laboratoryjnych. Badania prowadzone będą na myszach z rakiem płuc indukowanym przez wszczepienie syngenicznych komórek raka płuc Lewisa (LLC) ponieważ jest to najbardziej wiarygodny model eksperymentalnego raka płuc. W badaniach *in vitro* występuje szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie odpowiadają zjawiskom obserwowanym w warunkach *in vivo* dotyczącym interakcji organizm – nowotwór – terapia, tj. rola układu immunologicznego, dynamika rozwoju nowotworu, powstawanie przerzutów. Podsumowując w warunkach *in vitro* nie jest możliwe przeprowadzenie badań i uzyskanie rzetelnych wyników mogących przyczynić się do opracowania nowych metod leczenia raka płuc. W związku z tym nie można zastosować żadnych metod alternatywnych np. badań z użyciem linii komórkowych.

#### **Zasada ograniczenia**

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do uzyskania powtarzalności wyników i możliwości ich statystycznej oceny. Jeśli konieczna okaże się rezygnacja z któregoś ze schematów doświadczenia, liczba zwierząt zostanie odpowiednio pomniejszona.

#### **Zasada udoskonalenia**

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum występowanie bólu i dyskomfortu u zwierząt wykorzystanych w doświadczeniach. Wszystkie zaplanowane metody, testy i procedury zostały zweryfikowane w naszych wcześniejszych badaniach. Zespół pracowników przewidzianych do realizacji proponowanych badań posiada dostęp do specjalistycznej aparatury oraz umiejętność i doświadczenie w jej obsłudze. Pracownicy posiadają zgodę na pracę ze zwierzętami laboratoryjnymi. Warunki bytowania i stan zdrowia zwierząt będą na bieżąco monitorowane.

#### **8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną**

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