

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: **Ocena aktywności przeciwnowotworowej związków małowcząsteczkowych w modelach immuno-onkologicznych**

1. Czas trwania projektu: 13.11.2017-13.12.2018

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): immuno-onkologia, allograft, receptor adenozynowy, związki małowcząsteczkowe

2. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): F

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.

W ramach realizowanego projektu, rozwijane będą nowe związki małowcząsteczkowe o zastosowaniu w immuno-onkologii. Docelowo, opracowane będą związki hamujące receptory adenozynowe, a więc aktywujące makrofagi i komórki dendrytyczne do efektywniejszego prezentowania antygenów nowotworowych. Celem planowanych badań *in vivo* w modelach allograftowych jest testowanie skuteczności przeciwnowotworowej związku, dla którego wstępne badania *in vitro* wykazały obiecującą stabilność metaboliczną i specyficzność działania, a badania *in vivo* potwierdziły korzystny profil farmakokinetyczny.

Skuteczność zahamowania wzrostu guzów nowotworowych będzie oceniana z wykorzystaniem myszy z funkcjonalnym układem immunologicznym. Zwierzęta będą zaszczepione mysimi komórkami nowotworowymi (tzw. allograft) jelita grubego. Oceniana będzie skuteczność terapii testowanym związkiem i związkiem referencyjnym (monoterapia), przeciwciałem (monoterapia) oraz terapii łączonej (podania testowanego związku oraz przeciwciała). W przypadku zaobserwowania całkowitej regresji guzów, przeprowadzone będzie ponowne zaszczepienie komórek nowotworowych (test pamięci immunologicznej oraz specyficzności odpowiedzi układu odpornościowego). Jest to najlepsza znana metoda oceny skuteczności nowo rozwijanych terapii immuno-

onkologicznych w organizmie żywym.

Planowane jest podanie zwierzętom bezpiecznych dawek preparatów w postaci roztworów o składzie i pH dostosowanych do badań *in vivo*. W czasie trwania eksperymentu zwierzęta będą ważone i obserwowana będzie ich kondycja. Na zakończenie eksperymentu nastąpi pobranie materiału (krew, guzy, narządy) do dalszych badań. W wyniku przeprowadzonych badań zostanie podjęta decyzja, czy testowany związek będzie dopuszczony do dalszych przedklinicznych etapów badań, mających na celu opracowanie nowych produktów leczniczych.

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

200 myszy: 100 samic BALB/c oraz 100 samic C57BL/6

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

Badania w modelach zwierzęcych są konieczne do przeprowadzenia w celu oszacowania wydajności hamowania wzrostu guzów nowotworowych, czego żaden test *in vitro* nie jest w stanie zastąpić. Niemniej badania te będą prowadzone w oparciu o zasady 3R.

Zarówno literatura, materiały komercyjne, bazy danych jak i analiza rynku wskazują, że immunoterapią zainteresowanych będzie wielu pacjentów. Proponowany projekt immuno-onkologiczny skupia się na opracowaniu nowych i oryginalnych związków małowcząsteczkowych, podlegających wielostopniowej selekcji w testach *in vitro* (zasada zastąpienia i ograniczenia) przed dopuszczeniem ich do badań *in vivo* w modelach allograftowych.

Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń *in vivo* oraz stosowane metody statystyczne pozwalają stwierdzić, że przewidziane liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę są wystarczające do wiarygodnego oszacowania skuteczności stosowanej terapii (zasada ograniczenia i udoskonalenia). Dzięki takiemu podejściu można będzie dokonać wiarygodnej oceny aktywności przeciwnowotworowej związków, jakie wejdą w dalsze fazy badań przedklinicznych.

W planowanych doświadczeniach zwierzęta z zaszczepionymi komórkami nowotworowymi będą miały podawane preparaty, monitorowany będzie wzrost guzów i kondycja zwierząt. Na zakończenie przewidziano małowinowazymne pobranie materiału do dalszych badań (zasada udoskonalenia). Eksperymenty będą prowadzone przez doświadczonych osoby, zwierzęta będą pochodzić z certyfikowanych źródeł i będą utrzymywane w warunkach SPF. W przypadku zaobserwowania pogorszenia stanu zdrowia zwierząt lub gdy guzy przekroczą dopuszczalną objętość, zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury, co pozwoli na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy bólem (zasada udoskonalenia).

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