

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie przeciwnowotworowej aktywności antagonisty białka CHI3L1 (YKL-40) w wybranych modelach przeszczepu syngenicznego u myszy

2. Czas trwania projektu: 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): CHI3L1, BRP39, nowotwór, syngeniczny

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): B

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.

Białko CHI3L1, znane również jako BRP39 lub YKL-40, jest uwalniane w niewielkich ilościach przez rozmaite typy komórek, m.in. makrofagi, chondrocyty, fibroblasty błony maziowej, komórki mięśniówki gładkiej naczyń oraz komórki gwiaździste wątroby. Podwyższony poziom tej cząsteczki obserwuje się natomiast w przebiegu chorób zapalnych i nowotworowych. Wysoki poziom tego białka wykrywano w różnych typach guzów litych, m.in. raku sutka, okrężnicy, nerki, płuca, jajnika, prostaty, czerniaku, jak również w glejakach. Biologiczne i fizjologiczne funkcje białka CHI3L1 w patogenezie raka nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione, niemniej wykazano silną korelację między podwyższonym poziomem CHI3L1 a złym rokowaniem choroby nowotworowej. Liczne badania potwierdzają zasadność badań nad antagonistami tego białka. Przykładowo, wykazano, że limfocyty T z wyciszoną ekspresją CHI3L1 wykazują silniejszą ekspresję genów odporności przeciwnowotworowej. Wyciszenie

ekspresji CHI3L1 w limfocytach T u myszy prowadziło do istotnego ograniczenia przerzutowania czerniaka do płuc. Zaobserwowano także, że hamowanie CHI3L1 zmniejsza produkcję cząsteczek angiogennych. Podsumowując, dostępne dane literaturowe jednoznacznie wskazują na istotną rolę tego białka w regulacji: odpowiedzi zapalnej, angiogenezy, apoptozy oraz cytotoksyczności limfocytów wobec komórek rakowych, przez co CHI3L1 uznano powszechnie za obiecujący cel terapeutyczny.

W badaniach opisanych we wniosku zostanie zbadana aktywność niskocząsteczkowego antagonisty białka CHI3L1, wykazującego wysoką aktywność oraz selektywność wobec celu terapeutycznego. W opisanych doświadczeniach, u zwierząt zostanie wywołana doświadczalna choroba nowotworowa o kontrolowanym przebiegu. W badaniach zostaną użyte mysie linie komórkowe wyprowadzone z różnych typów nowotworów (rak jelita grubego, płuca, czerniak, glejak). Dodatkowo, wykorzystanie komórek raka sutka 4T1 o zdolnościach do spontanicznego przerzutowania, pozwoli na ocenę aktywności badanego związku wobec rozwoju choroby nowotworowej o cięższym przebiegu. W przypadku stwierdzenia utrzymujących się dolegliwości bólowych, zostanie zastosowana dodatkowo terapia przeciwbólowa z użyciem buprenorfiny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, szczep BALB/c – 72 osobniki

Mysz domowa, szczep C57BL/6 – 108 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując niniejszy projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie roli białka CHI3L1 (YKL-40, BRP-39) w patogenezie chorób nowotworowych oraz odpowiedzi odpornościowej przeciw komórkom nowotworowym. Zwrócony przy tym szczególną uwagę na przegląd badań przeprowadzonych w syngenicznych modelach doświadczalnych opisanych we wniosku. Poszukiwania prowadzono przy użyciu bazy danych PubMed.

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

Wyniki uzyskane w opisanych we wniosku badaniach pozwolą w kompleksowy sposób zweryfikować przeciwnowotworową aktywność badanego związku u zwierząt z prawidłowym układem odpornościowym, zwiększając potencjał translacyjny projektu badawczego poświęconego badaniu białka CHI3L1 jako celu nowoczesnych terapii nowotworowych. Przeprowadzenie opisanych badań jest niezbędne do dalszego rozwoju antagonistów białka CHI3L1 i – w przypadku uzyskania pozytywnych wyników – będzie kluczowe do rozwoju badanej cząsteczki w badaniach klinicznych.

Zasada zastąpienia

Badany związek jest potencjalnym lekiem i może znaleźć zastosowanie w innowacyjnej terapii nowotworów u ludzi. Myszy stanowią uznany model do badań tego typu związków zgodny z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Metody in vitro wykazują szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie znajdują odzwierciedlenia w badaniach in vivo. W badaniach in vitro nie można odtworzyć skomplikowanych interakcji z układem odpornościowym, dynamiki wzrostu nowotworu oraz aktywności przeciwprzerzutowej. Podsumowując, w warunkach in vitro nie jest możliwe przeprowadzenie badań wystarczających do dalszego rozwoju związku w badaniach klinicznych, do czego niezbędne są badania na zwierzętach.

Zasada ograniczenia

Liczba zwierząt w doświadczeniach została zoptymalizowana względem oczekiwanego efektu terapeutycznego oraz rozproszenia danych, jakie występuje w zastosowanych modelach badawczych. Jest to minimalna liczebność, która zapewni uzyskanie statystycznie znamiennych wyników. Jeśli z jakiś przyczyn nie zostanie przetestowany któryś ze schematów leczenia, liczba zwierząt zostanie adekwatnie pomniejszona.

Zasada udoskonalenia

Do badań in vivo wybrano związek, który w testach in vitro działał w niskich stężeniach oraz charakteryzował się bardzo dobrym profilem farmakokinetycznym. Wykluczono działanie cytotoksyczne. Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. W modelu 4T1, z uwagi na wysokie ryzyko przerzutowania, planowane jest włączenie terapii przeciwbólowej przy użyciu leku opioidowego

buprenorfiny. Objawy, monitorowane w czasie eksperymentu, m.in. zmiany masy ciała zwierząt i wielkości guza, będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania indukowanej choroby nowotworowej.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☒ 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.