

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: „GLIATOR”- opracowanie substancji aktywnych do zastosowania w nowatorskiej, kompleksowej i wysoce specyficznej terapii glejaków.

2.Czas trwania projektu 2 lata

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) NOWOTWÓR MÓZGU, GLEJAK, TERAPIA, PEPTYDY.

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.

Glejakami są najczęściej występującymi guzami mózgu a z powodu późnej diagnozy i braku skutecznej terapii średni okres przeżywalności pacjentów z glejakiem złośliwym wynosi 12 miesięcy. Grupa Prof. B. Kamińskiej zidentyfikowała 3 białka stanowiące cele przyszłej terapii glejaków: ligandy integryn oraz cytokina GM-CSF. Zablokowanie ich aktywności ma działanie przeciwnowotworowe, co wykazano w badaniach in vitro jak również w modelach zwierzęcych. Proponowana w projekcie strategia bazuje na hamowaniu nowoodkrytej ścieżki sygnałowej kluczowej dla progresji glejaków przez małe, interferujące peptydy. Terapia ta ma duże szanse zastąpić lub wzbogacić nieskuteczne metody leczenia.

Proponujemy użycie krótkich peptydów do specyficznego blokowania aktywności wybranych białek. Ich domózgowe podawanie pozwoli na ominięcie bariery krew-mózg oraz zminimalizowanie działań ubocznych. We wstępnym etapie projektu zaprojektowane peptydy, blokujące działanie ligandów integryn oraz GM-CSF zostały przetestowane pod kątem specyficzności wiązania z białkami

docelowymi. Wykazano również ich brak toksyczności wobec komórek oraz zdolność do hamowania inwazyjności komórek glejaka *in vitro*.

Jako model glejaka zostaną wykorzystane komórki linii glejaka ludzkiego oraz komórki pierwotne glejaka ludzkiego otrzymane z materiału biopsyjnego pobranego od pacjenta które zostaną zaimplantowane do mózgu myszy z osłabionym układem immunologicznym (umożliwia to przeszczepy komórek innego gatunku). Wielkość guza po zastosowaniu badanego peptydu lub peptydu kontrolnego będzie oceniana mikroskopowo na skrawkach histologicznych.

Doświadczenie zostanie zakończone przed pojawieniem się dyskomfortu i bólu u zwierząt wywołanego przez nowotwór.

Zadaniem badawczym projektu jest wykazanie czy podanie doświadczalnie ustalonej dawki proponowanych peptydów do mózgu z uprzednio zaimplantowanymi komórkami glejaka powoduje zahamowanie rozwoju ludzkiego nowotworu.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz bezgrasica Athymic Nude-Foxn1nu 330 sztuk

Mysz szczepu NOD/SCID 154 sztuki

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam/sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz SCOPUS.

Wykorzystałam/em słowa kluczowe:

GM-CSF/cancer/glioma/therapy/peptide

osteopontin/glioblastoma/microglia/microenvironment

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: białka GMCSF oraz OPN są czynnikami stymulującymi wzrost glejaków; nowe peptydy wiążące osteopontynę oraz cytokinę GM-CSF mogą być zastosowane w terapii glejaków.

B. Brak jest danych dotyczących: zastosowania peptydów wiążących białka GM-CSF oraz OPN w terapii glejaków.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku: patofizjologii glejaka, interakcji między komórkami glejaka a mikrośrodowiskiem guza.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na: przygotowaniu rzetelnej publikacji naukowej, wzmocnienie możliwości komercjalizacji peptydów terapeutycznych, co umożliwi szybsze wprowadzenie ich do badań klinicznych, zgromadzenie materiałów do wniosku patentowego obejmującego wykorzystanie peptydów jako terapii przeciw glejakom, potwierdzenie skuteczności działania wybranych peptydów umożliwi rozpoczęcie prac nad lekiem opartym na wybranych peptydach.

Zasada zastąpienia

Myszy stanowią uznany model do badań in vivo tego typu związków zgodny z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Wybrany model doświadczalny glejaków jest uznanym modelem badawczym powszechnie wykorzystywanym w badaniach nad lekami o działaniu przeciwnowotworowym w ośrodkowym układzie nerwowym. Ze względu na złożoność badanego procesu, a w szczególności występowanie ścisłej interakcji pomiędzy komórkami glejaka a innymi typami komórek mikrośrodowiska powstającego guza, badania z wykorzystaniem zwierząt kręgowych są niezbędne do osiągnięcia celu doświadczenia, tj. określenia aktywności przeciwnowotworowej badanych związków. W badaniach in vitro nie można sprawdzić interakcji organizmu, nowotworu i terapii przeciwnowotworowej, takich jak metabolizm badanych związków, skutki uboczne terapii, roli układu immunologicznego, dynamiki wzrostu nowotworu oraz powstawania przerzutów.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają wykorzystanie najmniejszej możliwej liczby zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Do badań in vivo wybierane są jedynie te związki, które w testach in vitro działają w niskich stężeniach oraz charakteryzują się dobrym profilem farmakokinetycznym, czyli są bezpieczne dla zwierząt. Przez cały okres trwania eksperymentu codziennie będzie kontrolowany stan zdrowia zwierząt oraz ich masa ciała, w celu wykrycia wszelkich oznak dystresu lub cierpienia. W przypadku wystąpienia takich objawów zwierzę będzie wyeliminowane z dalszych czynności oraz będzie poddane humanitarnemu uśmierceniu.

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