

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Ocena wpływu stopnia podstawienia nośnika makromolekularnego metotreksatem na skuteczność przeciwnowotworową preparatu w mysim modelu nowotworu gruczolu sutkowego 4T1.**

2. Czas trwania projektu **01.10.2018-01.07.2019**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) nośniki makromolekularne, EPR, metotreksat, hydroksyceluloza

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.

Choroby nowotworowe zarówno w Polsce jak i na świecie stanowią narastający problem zdrowotny oraz ekonomiczny. Wielkość tego problemu przedstawiają dane zebrane dla roku 2009, kiedy to w Polsce odnotowano około 156 000 nowych zachorowań, ponad 93 000 zgonów z powodu choroby nowotworowej, a ponad 320 000 osób żyło ze zdiagnozowanym rakiem.

Jedną z rozważanych możliwości podwyższenia skuteczności klasycznej chemioterapii są badania nad układami transportującymi lek. Koncepcja stworzenia „magicznej kuli”, zdolnej do uwalniania chemioterapeutyku w miejscu docelowych zaproponował wiele lat temu Paul Ehrlich (1908). Upłynęło jednak pół wieku zanim zaistniały warunki umożliwiające testowanie tej koncepcji. W ostatnich kilkunastu latach nastąpił znaczący rozwój tej dziedziny chemii medycznej, który zaowocował wprowadzeniem na rynek preparatu koniugatowego pod nazwą Adcetris.

Nasze badania wpisują się w ten obszar badawczy, a swoim zakresem obejmują wykorzystanie hydroksyetylocelulozy oraz preparatu osoczno-zastępczego (Geloplasma) dla potrzeb chemii medycznej. Ich korzystne działanie w charakterze nośnika opiera się o wykorzystanie zjawiska EPR (efekt zwiększonego przesiąkania i retencji substancji drobnocząsteczkowych w obrębie guza nowotworowego). W naszych badaniach jako związek modelowy wybrano metotreksat. W toku prac eksperymentalnych uzyskano koniugaty o różnym stosunku lek/nośnik (stopniu podstawienia), o zróżnicowanych właściwościach fizyko-chemicznych (m.in. lepkość, stabilność, potencjał zeta, średnica hydrodynamiczna).

Wyniki naszych poprzednich badań in vivo (prowadzonych w latach 2014-2016, publikacja w przygotowaniu) wykazały, że koniugat hydroksycelulozy i metotreksatu o stopniu podstawienia ~8 wykazuje zadowalające zahamowanie wzrostu guza nowotworu gruczołu sutkowego 4T1, wykazując przy tym znikomą toksyczność. Wyniki te stanowią podstawę zaprojektowanego eksperymentu, którego **głównym celem będzie ocena wpływu stopnia podstawienia nośnika lekiem na obserwowany efekt terapeutyczny i toksyczność.**

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

110 myszy Balb/c

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W planowanych doświadczeniach, oprócz zaszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowany będzie wyłącznie wzrost guzów i kondycja zwierząt, bez konieczności przyżyciowego pobierania próbek. Na zakończenie eksperymentu, przewidziano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań (zasada udoskonalenia).

Myszy wykorzystywane do zaplanowanych doświadczeń utrzymywane będą w warunkach zapewniających dobrostan zwierząt. Badania będą prowadzone przez doświadczonych osoby, co pozwoli na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy bólem (zasada udoskonalenia). Zaplanowane procedury zaprojektowano tak, by ograniczyć ból, cierpienie i dystres wykorzystywanych zwierząt. W przypadku zaobserwowania znacznego pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Także myszy z wyraźnym guzem nowotworowym (powyżej 2000 mm³) poddane zostaną eutanazji.

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w

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

bazach danych: __PUBMED; __ScienceDirect; __Web of Science (JCR);

Wykorzystałem słowa kluczowe: hydroxyethylcellulose conjugate, methotrexate conjugate, Geloplasma, gelatin-methotrexate conjugate

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że analogiczne badania nad wpływem stopnia podstawienia nośnika hydroksycelulozowego lub Geloplasmy metotreksatem na obserwowany efekt terapeutyczny nie były nigdy przeprowadzone

Nagromadzony materiał badawczy (również dane eksperymentalne pozyskane przy poprzednich eksperymentach z tego obszaru badawczego) pozwala na stwierdzenie, że istnieją przesłanki dla wykonania eksperymentu.

Brak jest danych dotyczących wpływu stopnia podstawienia nośnika lekiem na obserwowany efekt terapeutyczny i toksyczność.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: rozwinięcie poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku potencjału makroskopowych nośników w terapii onkologicznej.

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.