

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

OPTIMALIZACJA SYNGENICZNYCH I KSENOGENICZNYCH MYSICH MODELI
CHORÓB NOWOTWOROWYCH DO BADANIA AKTYWNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ
SUBSTANCJI BLOKUJĄCYCH BIAŁKO YKL-40

2. Czas trwania projektu:

01.10.2017 – 01.10.2020 r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów):

YKL-40, agonista, rak, terapia przeciwnowotworowa, optymalizacja modelu

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

Badania translacyjne lub stosowane.

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.

Opracowanie substancji blokującej białko YKL-40 stanowi innowacyjne i unikatowe w skali światowej podejście do leczenia glejaka wielopostaciowego i innych typów nowotworów. Cząsteczka YKL-40 jest jednym z białek o najbardziej podwyższonej produkcji w glejakach i

jego rola w rozwoju tych nowotworów jest bardzo dobrze udokumentowana. YKL-40 przyspiesza rozwój glejaków poprzez różnorodne mechanizmy, między innymi ułatwianie tworzenia naczyń krwionośnych odżywiających guz, przyspieszone namnażanie i zwiększoną inwazyjność komórek nowotworowych. Ponadto, białko YKL-40 ułatwia rozwój mikrośrodowiska sprzyjającego rozwojowi guza. Zablokowanie YKL-40 umożliwia zahamowanie tych, krytycznych dla progresji nowotworowej procesów. Jednym z największych wyzwań w terapii glejaków, jak i innych nowotworów, jest szybki i nieunikniony rozwój oporności na standardowe metody leczenia. Równoczesne zablokowanie wielu mechanizmów uczestniczących w progresji nowotworu daje większe szanse na ograniczenie bądź opóźnienie rozwoju oporności na terapię. Dlatego terapia blokująca białko YKL-40, które w wielotorowy sposób przyspiesza rozwój nowotworu, ma duży potencjał kliniczny.

Celem przedstawionych doświadczeń jest optymalizacja mysich modeli chorób nowotworowych, spośród których wyselekcjonowane zostaną warianty doświadczeń umożliwiających skринing pod względem potencjału leczniczego, syntetyzowanych i wstępnie wyselekcjonowanych na drodze badań *in vitro*, niskocząsteczkowych substancji blokujących YKL-40. Badania te zaowocują wyborem kandydata do badań klinicznych oraz, co za tym idzie, wprowadzeniem nowego, innowacyjnego leku przeciwnowotworowego (ang. first-in-class drug) na rynek.

Zaplanowano trzy kierunki doświadczeń:

- ustalenie optymalnej dawki komórek nowotworowych do wywołania choroby nowotworowej w modelach ksenogenicznych.
- badanie wpływu egzogenego rekombinowanego białka YKL-40 na kinetykę wzrostu komórek nowotworowych w modelach syngenicznych i ksenogenicznych.
- badanie wpływu agonisty YKL-40 na wzrost komórek nowotworowych w modelach syngenicznych i ksenogenicznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Badanie zostanie przeprowadzone na maksymalnie 2484 zwierzętach (1620 myszach atymicznych nude, 576 myszach C57BL6 oraz 288 myszach BALB/c).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie udziału białka YKL40 w patogenezie różnych typów nowotworów, a także dokonano przeglądu i analizy literatury dotyczącej zastosowania wymienionych we wniosku mysich modeli chorób nowotworowych. Posłużono się przy tym bazami danych PUBMED oraz SCOPUS. Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych: „YKL-40 AND cancer”, „YKL-40 AND antagonist”, „YKL-40 AND (U87 OR U251 OR H460 OR LLC OR CT26 OR MDA-MB-231 OR SW480 OR

GL261)”, „YKL-40 AND mouse model” i in. Rola białka YKL-40 w patogenezie chorób nowotworowych jest bardzo dobrze udokumentowana, nie zostało jednak zbadane działanie substancji blokujących tę cząsteczkę. Stąd planowane doświadczenia mają charakter innowacyjny. Wyniki proponowanego projektu (oparte na wstępnych wynikach uzyskanych przez naszą firmę) pozwolą na właściwe zaprojektowanie badań klinicznych i – w przypadku uzyskania pozytywnych wyników – przyczynią się do wprowadzenia na rynek innowacyjnego leku o działaniu przeciwnowotworowym.

Zasada zastąpienia

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 da się badać interakcji organizmu, nowotworu i terapii, takich jak metabolizm badanych związków, skutki uboczne terapii, roli układu immunologicznego, dynamiki wzrostu nowotworu oraz powstawania przerzutów. Podsumowując, w warunkach in vitro nie jest możliwe przeprowadzenie badań i uzyskania rzetelnych wyników, mogących mieć swoje przełożenie w klinice.

Zasada ograniczenia

Planowane badania zapewnią uzyskanie rzetelnych wyników uwzględniając ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana ilość zwierząt jest

niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników. Jeśli z jakiś przyczyn nie zostanie przetestowany któryś ze schematów doświadczenia, liczba zwierząt zostanie adekwatnie pomniejszona.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Parametry monitorowane w czasie eksperymentu (zmiany masy ciała zwierząt i wielkości guza) będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania choroby i stanu zdrowia zwierząt. Doświadczenia będą prowadzone do momentu uzyskania w grupie kontrolnej guzów o wielkości 2000 mm³, ponieważ pomiary w tym stadium zaawansowania choroby są kluczowe do wykazania aktywności biologicznej badanych substancji. Zwierzęta znajdujące się w tym etapie doświadczenia będą podlegać szczególnej obserwacji (dwa razy dziennie). Gwarantuje to uzyskanie jednoznacznych wyników, potwierdzonych analizą statystyczną, przy zachowaniu umiarkowanej dotkliwości zastosowanych procedur.