

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu . **Badania przedkliniczne nad przeciwnowotworowym działaniem nowej cząsteczki, pochodnej TRAIL, ukierunkowanej na sygnalizację śmierci komórki na modelu huNSG.**

2. Czas trwania projektu ...30-01-2017 – 31-12-2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ...onkologia, badania przedkliniczne, myszy humanizowane .....

4. 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.

Złożony proces tworzenia nowych leków przeciwnowotworowych rozpoczynają analizy *in silico* i *in vitro*, a związki, które wykazują w tych badaniach najlepsze potencjalne właściwości terapeutyczne, kierowane są następnie do badań przedklinicznych na zwierzętach (*in vivo*). Jedną z najczęstszych przyczyn nieskuteczności nowych terapii w badaniach klinicznych jest niewłaściwie dobrany model analiz *in vivo*, przede wszystkim ze względu na ograniczoną możliwość naśladowania heterogenności raka. By stworzyć model jak najbardziej zbliżony do człowieka, u myszy z defektem immunologicznym wykonuje się przeszczep komórek nowotworowych pochodzących od człowieka. Mogą to być komórki pochodzące z utrwalonej linii nowotworowej, lub fragment guza pochodzący bezpośrednio od pacjenta (PDTX – ang. *Patient -Derived Tumor Xenograft*). Heteroprzeszczepy PDTX dobrze odzwierciedlają biologię nowotworu rozwijającego się u człowieka, a wyniki badań przedklinicznych prowadzonych na takich zwierzętach pozwalają lepiej przewidywać skuteczność leku w badaniach klinicznych. Najnowszym modelem w immuno-onkologii są myszy humanizowane (huNSG) - u myszy tych dokonuje

się rekonstrukcji funkcjonalnego układu krwiotwórczego poprzez podanie im ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Chcemy stworzyć modele zwierząt huNSG ze wszczepionymi ludzkimi nowotworami i wykorzystać je w badaniach nowego preparatu przeciwnowotworowego. Wcześniejsze testy tego związku na liniach komórek nowotworowych wskazują na jego potencjalne silne działanie terapeutyczne. Planujemy wyjaśnić, czy cząsteczka ta jest równie skuteczna *in vivo* jak w badaniach *in vitro* oraz określić wpływ badanego związku na rekonstruowany układ krwiotwórczy. Chcemy przetestować działanie badanej substancji na 8 różnych heteroprzeszczepach rakach jelita grubego o odmiennej charakterystyce molekularnej. Zastosowanie w tych badaniach humanizowanych myszy pozwoli najpełniej odwzorować zjawiska zachodzące podczas terapii. Uzyskane wyniki będą miały istotne znaczenie dla późniejszych badań klinicznych nowego farmaceutyku.

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

.....Mysz domowa (*Mus musculus*) .....

.....100 sztuk .....

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Aby potwierdzić obserwacje o działaniu przeciwnowotworowym badanej cząsteczki konieczne jest przeprowadzenie badania przedklinicznego na mysim modelu heteroprzeszczepu, a użycie zaproponowanego modelu pełniej odzwierciedla środowisko nowotworu. Myszy stanowią najniższy z gatunków zwierząt, które mogą być użyte do osiągnięcia tego celu. Proponowane przez nas liczebności grup są najmniejszymi możliwymi zapewniającymi statystyczną wiarygodność wyników.

Wszystkie procedury są zgodnie z zaleceniami Krajowej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach pt. „Badania onkologiczne w modelach mysich”.

Zostały ustalone też humanitarne punkty końcowe w przypadku pogorszenia się stanu zdrowia zwierząt – zostały one szczegółowo opisane w wewnętrznych procedurach naszej Jednostki.

Wszystkie zastosowane metody zostały przetestowane w poprzednich doświadczeniach i wybraliśmy takie, które okazały się najmniej stresujące dla myszy, przy zachowaniu wszystkich parametrów doświadczenia (wybór miejsca podania guza, wybór miejsca pobrania krwi podanie i rodzaj środków przeciwbólowych oraz znieczulających).

Wszystkie zwierzęta utrzymywane będą w warunkach minimalizujących ryzyko infekcji, czyli w klatkach indywidualnie wentylowanych lub izolatorach. Zapewnione będzie wzbogacenie środowiska ich bytowania. Podawane linie nowotworowe są testowane pod kątem obecności *Mycoplasma sp.*, by uniknąć wszczepienia zainfekowanych komórek.

Zwierzęta będą znajdowały się pod stałą opieką lekarsko-weterynaryjną.