

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

Badanie aktywności przeciwnowotworowej niskocząsteczkowych inhibitorów arginazy w wybranych modelach przeszczepu syngenicznego i ksenogenicznego u myszy

2. Czas trwania projektu: 3

lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): arginaza, rak, modele przeciwnowotworowe, ksenografty

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.

Zadanie 1: Zbadanie alternatywnego mechanizmu działania inhibitora arginazy, celującego w hamowanie wewnątrzkomórkowej arginazy 2 w ludzkich komórkach nowotworowych (modele ksenogeniczne)

Przeprowadzone dotychczas badania na syngenicznych mysich modelach nowotworowych pozwoliły udokumentować immunomodulacyjne i przeciwnowotworowe działanie badanego związku zarówno w monoterapii, jak i w terapiach skojarzonych. Działanie to przypisuje się hamowaniu arginazy 1, której immunosupresyjna rola jest dobrze udokumentowana. Upraszczając, arginaza 1 produkowana przez makrofagi oraz komórki MDSC poprzez obniżanie stężenia argininy w mikrośrodku guza blokuje proliferację oraz cytotoksyczną aktywność limfocytów T i NK. Funkcja arginazy 2 jest mniej znana, niemniej szereg nowych publikacji wskazuje na jej istotną rolę w patogenezie raka. Ekspresja arginazy 2 koreluje z bardziej złośliwym fenotypem nowotworu. W badaniach przedklinicznych wykazano, że arginaza 2 może sprzyjać proliferacji komórek nowotworowych w warunkach hipoksji i niedoboru składników odżywczych przez swój udział w syntezie poliamin, a także ułatwiać ekspansję zmienionych nowotworowo komórek promując specyficzne adaptacje metaboliczne oparte na zwiększonym katabolizmie białek. Badana cząsteczka jest silnym inhibitorem zarówno arginazy 1, jak i arginazy 2, co stanowi o unikalnym potencjale terapeutycznym tej cząsteczki. Zastosowanie modeli ksenogenicznych, w których ludzkie linie nowotworowe z ekspresją arginazy 2 będą implantowane myszom pozbawionym komórek T i NK pozwoli na weryfikację tej hipotezy.

Zadanie 2: Zbadanie przeciwnowotworowej aktywności nowej serii inhibitorów arginazy, stanowiących tzw. „backup” dla cząsteczki wdrażanej obecnie do badań klinicznych (modele syngeniczne)

Odrębnymi doświadczeniami planuje się objąć najbardziej obiecujące nowo zsyntetyzowane inhibitory arginazy, będące związkami rezerwowymi dla cząsteczki wiodącej, o potencjalnie lepszym profilu toksykologicznym oraz podobnym profilu terapeutycznym. Doświadczenia na modelach syngenicznych pozwolą na porównanie aktywności in vivo trzech wytypowanych związków z dwoma innymi uznanymi za referencyjne. Po wstępnej weryfikacji aktywności przeciwnowotworowej (badanie dawkozależności), dwa najbardziej obiecujące związki zostaną zbadane w skojarzeniu z inhibitorem punktu kontrolnego (ang. checkpoint inhibitor), tj. przeciwciałami anti-PD-1 oraz chemioterapeutykiem gemcytabiną. Zostanie też zbadana kombinacja inhibitora arginazy, przeciwciał anti-PD-1 oraz gemcytabiny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie udziału arginazy 1 i arginazy 2 w odpowiedzi odpornościowej przeciw komórkom nowotworowym, a także dokonano przeglądu i analizy literatury dotyczącej zastosowania wymienionych we wniosku mysich syngenicznych i ksenogenicznych modeli chorób nowotworowych. Posłużono się przy tym bazami danych PUBMED oraz SCOPUS. Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych: „arginase AND cancer”, „immunotherapy AND cancer”, „K562 AND arginase”, „HepG2 AND arginase”, „H460 AND arginase”, „gemcitabine AND arginase”, „anti-PD-1 AND arginase”, „targeted therapy AND tumor AND arginine”, „checkpoint inhibitor AND arginase”, „chemotherapy AND arginase” i in. Wyniki proponowanego projektu (oparte na wstępnych wynikach uzyskanych przez naszą firmę) pozwolą na opracowanie związku rezerwowego dla wdrażanego do badań klinicznych badanego związku zwiększą potencjał translacyjny tej cząsteczki przez wykazanie dodatkowych mechanizmów działania.

Zasada zastąpienia

Badany związek oraz związki rezerwowe są potencjalnymi lekami i mogą znaleźć zastosowanie w 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 da się sprawdzić interakcji organizmu, nowotworu i terapii przeciwnowotworowej, 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*

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

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana ilość zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników. Jeśli z jakiegoś przyczyn nie zostanie przetestowany któryś ze schematów leczenia, 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. Do badań in vivo wybrano związki, które w testach in vitro działały w niskich stężeniach oraz charakteryzowały się dobrym profilem farmakokinetycznym. Wykluczono ich działanie cytotoksyczne. Objawy, monitorowane w czasie eksperymentu (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

x NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.