

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Rola egzogennych i endogennych inhibitorów płytek krwi w przerzutowaniu drogą naczyń krwionośnych w mysim modelu raka piersi**

2. Czas trwania projektu **03.04.2017-30.09.2018**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **rak piersi, płytki krwi, terapia przeciwplatekowa, tlenek azotu, prostacyklina**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **Badania podstawowe**

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.

Celem doświadczenia jest (1) znalezienie optymalnej referencyjnej terapii przeciwplatekowej hamującej przerzutowanie drogą naczyń krwionośnych opartej o związki farmakologiczne powszechnie stosowane w klinice do zahamowania płytek krwi tj. aspiryna, kłopidogrel i ich kombinacja, oraz (2) zbadanie czy związki hamujące płytki krwi, które są produkowane przez organizm takie jak tlenek azotu (NO) i prostacyklina (PGI_2) odgrywają znaczącą rolę w hamowaniu przerzutowania drogą naczyń krwionośnych. Obecne doświadczenie zostało zaplanowane na podstawie wcześniejszych doświadczeń w siedzibie użytkownika, które wykazały że po ortotropowym (do sutka) podaniu komórek 4T1 przerzutowanie z guza pierwotnego odbywa się nie tylko drogą naczyń krwionośnych, ale również drogą naczyń limfatycznych oraz płynu opłucnowego (wyniki własne, nieopublikowane), a więc w dużej

mierze niezależnie od płytek krwi, których nie ma w naczyniach limfatycznych czy płynie opłucnowym. Z tego powodu, podanie dożylnie komórek 4T1 pozwoli na badanie mechanizmów przerzutowania wyłącznie drogą naczyń krwionośnych, które, jak podaje literatura, jest nasilane przez płytki krwi (Tesfamariam B, *Pharmacology&Therapeutics*, 2016). Stwierdzenie, który z referencyjnych związków tj. aspiryna kłopidogrel lub ich kombinacja najbardziej efektywnie ogranicza przerzutowanie drogą naczyń krwionośnych (a więc zależne od płytek krwi) pozwoli w przyszłości na stosowanie tej terapii w celu porównania efektywności nowych związków hamujących płytki krwi o potencjalnym działaniu przeciwprzerzutowym. Natomiast zbadanie czy NO i PGI₂ odgrywają znaczącą rolę w regulacji przerzutowania drogą naczyń krwionośnych (a więc poprzez ich działanie na płytki krwi) pozwoli ocenić czy nowe syntetyczne związki uwalniające NO oraz syntetyczne związki działające tak jak PGI₂ mogą być w przyszłości badane pod kątem ich działania przeciwprzerzutowego drogą naczyń krwionośnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do doświadczenia zostanie wykorzystanych 108 samic myszy szczepu Balb/C w 7 grupach eksperymentalnych (4T1, ASA, Cl, ASA-Cl, RO32 10, RO32 30 i RO32 60) liczących 12-15 szt. Zwierzęta zostaną poddane eutanazji po 2 tygodniach od podania komórek nowotworowych 4T1. W każdej grupie zostanie zbadana ilość przerzutów w płucach, morfologia, reaktywność płytek krwi *ex vivo*, dynamiczna generacja tromboksanu *ex vivo*, wydzielanie specyficznych białek z płytek krwi po ich stymulacji, stężenie PGI₂ w osoczu, biodostępność NO, dysfunkcja śródbłonna w izolowanej aorcie, stężenie metabolitów TXB₂ i PGI₂ w moczu.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

1. W badaniach dotyczących poszukiwania nowych strategii leczenia chorób nowotworowych wciąż konieczne jest zastosowanie modeli zwierzęcych gdyż modele *in vitro* nie odzwierciedlają w pełni złożonych procesów immunologicznych i biochemicznych zachodzących w organizmach żywych co ma kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby nowotworowej i skuteczności ewentualnej terapii. Procedury

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

wybrane w planowanym doświadczeniu są wg. aktualnego stanu wiedzy możliwie najmniej dotkliwe dla zwierząt. Podczas 2-tygodniowej progresji choroby zwierzęta będą codziennie monitorowane i dopuszcza się humanitarne zakończenie procedury przed planowaną datą eutanazji jeśli stan zwierzęcia będzie wskazywał na jego prawdopodobny upadek w ciągu najbliższych 24 h.

2. Liczebność badanych grup zwierząt została zredukowana do ilości pozwalającej na uzyskanie wyników istotnych statystycznie na poziomie 0.05 co umożliwi wyciągnięcie wiarygodnych wniosków naukowych.

3. W trakcie prowadzenia doświadczenia wszystkie czynności będą wykonywane tak aby zminimalizować ból, cierpienie i dystres zwierząt.