

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu:

Zbadanie wpływu mikrośrodowiska nowotworu na odpowiedź przeciwnowotworową oraz skuteczność wybranych immunoterapii.

1.Czas trwania projektu **01.07.2019-01.12.2025**

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **immunometabolizm, metabolity, odpowiedź przeciwnowotworowa, immunoterapia, punkty kontrolne układu odpornościowego**

3.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.

Celem projektu jest zbadanie, jak mikrośrodowisko nowotworu wpływa na aktywność komórek układu odpornościowego. Ocenimy jak poszczególne metabolity uwalniane przez komórki nowotworowe wpływają na terapię przeciwnowotworową celującą w punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej (np. PD-L1). Uzyskane wyniki pozwolą przede wszystkim określić skład metabolomu mikrośrodowiska nowotworu. Ponadto zostanie oceniony wpływ poszczególnych małocząsteczkowych substancji na aktywację komórek odpornościowych w mikrośrodowisku guza oraz na stosowane schematy leczenia

przeciwnowotworowego. Badania przeprowadzimy na myszach typu dzikiego oraz myszach z niedoborem odporności. Pozwoli to na sprawdzenie, jakie metabolity regulują odpowiedź odpornościową oraz czy wpływają na skuteczność terapii przeciwnowotworowej opartej na komórkach CAR-T (anty-PD-L1) oraz wybranych przeciwciałach monoklonalnych. Wyniki otrzymane w projekcie przyczynią się do lepszego zrozumienia zjawisk związanych z udziałem układu odpornościowego jak i rozwoju terapii mających na celu pobudzenie przeciwnowotworowej odpowiedzi odpornościowej. Jedną z koncepcji tego projektu jest zwiększenia potencjału przeciwnowotworowego CAR-T oraz immunoterapii celujących w punkty kontrolne układu odpornościowego za pomocą przeciwciał monoklonalnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa C57BL/6, BALB/c oraz NSG

Całkowita liczba myszy: **508**

[C57BL/6 szczep dziki – 268 sztuk]

[BALB/c szczep dziki – 240 sztuk]

[NSG - myszy z niedoborem odporności - 270 sztuk]

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada zastąpienia

W niniejszym projekcie chcemy ocenić wpływ mikrośrodowiska nowotworu na odpowiedź przeciwnowotworową. Ponadto zbadamy wpływ wybranych metabolitów na efektywność nowoczesnej immunoterapii adoptywnej CAR-T. Terapia ta, oparta na genetycznej modyfikacji limfocytów T za pomocą chimerycznych receptorów antygenowych (CAR), znalazła współcześnie zastosowanie w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych i limfocytowych oraz chłoniaków złośliwych B-komórkowych, jednak na świecie trwają obecnie badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności terapii CAR-T w guzach litych, takich jak rak płuc, rak piersi, glejak wielopostaciowy czy rak trzustki. Inną, obiecującą strategią przeciwnowotworową jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych

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

układu odpornościowego. Skuteczność działania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko punktom kontrolnym hamującym odpowiedź immunologiczną została potwierdzona w leczeniu takich nowotworów jak czerniak złośliwy, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak jelita grubego i pęcherza moczowego, neuroendokrynnny rak skóry czy chłoniak Hodgkina. Niestety, znaczna część chorych nie reaguje na terapię, dlatego wciąż poszukiwane są metody prowadzące do udoskonalenia obecnych i opracowania nowych strategii leczenia. W związku z tym będziemy badać zależności między układem odpornościowym myszy, a guzem nowotworowym oraz stopień aktywacji komórek immunologicznych oraz ich wpływ na tempo wzrostu guza. Nie sposób odwzorować tego układu eksperymentalnego bez wykorzystania całego organizmu.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: Google Scholar, Web of Science (JCR) oraz PubMed wykorzystując następujące słowa kluczowe: CAR T cells therapy, immunotherapy, metabolites, immune-metabolism, immune cells, tumor microenvironment, immune checkpoints, T cells, monoclonal antibodies, tumor therapy, antitumour immune response

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że nie ma obecnie sposobu na wierne odwzorowanie mikrośrodowiska guza nowotworowego w interakcji z komórkami układu odpornościowego.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach (liczebność ustalona została z wykorzystaniem narzędzi statystycznych). Do każdej procedury, oddzielnie zaplanowano grupy kontrolne które muszą być uwzględnione ponieważ parametry mierzone (np. wzrost nowotworu) charakteryzują się bardzo dużą zmiennością pomiędzy eksperymentami.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt. Eksperymenty przeprowadzane będą przez doświadczonych pracowników posiadających odpowiednie kwalifikacje i wiedzę ze szczególnym nastawieniem na zminimalizowanie stresu u zwierząt. Objętości podawanych iniekcji mieszczą się w granicach rekomendowanych i dopuszczonych wg. prawa. Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku.

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.