

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena aktywności przeciwnowotworowej związków małowcząsteczkowych w modelach immuno-onkologicznych

2. Czas trwania projektu: 15.05.2019-15.05.2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): receptor adenozynowy, onkologia, mikrośrodowisko guza

4. 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.

Mikrośrodowisko guza nowotworowego sprzyja rozwojowi hipoksji (niedotlenienia), co skutkuje m.in. podwyższonym poziomem adenozy. Ten agonista receptorów adenozynowych, występujących m. in. na makrofagach i komórkach dendrytycznych, powoduje obniżenie ekspresji białek głównego układu zgodności tkankowej klasy II oraz hamowanie proliferacji makrofagów. Skutkiem tego układ immunologiczny nie jest w stanie prawidłowo rozpoznawać i eliminować komórek nowotworowych.

Terapia nowotworów oparta o hamowanie powstawania adenozy lub blokowanie jej receptorów będzie prowadziła do aktywacji komórek prezentujących antygen i aktywacji limfocytów T oraz komórek NK, i wywoła specyficzną odpowiedź przeciwnowotworową. Celem zaplanowanego doświadczenia jest zbadanie aktywności przeciwnowotworowej dwóch nowych, oryginalnych związków małowcząsteczkowych w organizmie żywym, u myszy z aktywnym układem odpornościowym. Związki te wykazują w testach *in vitro* hamujące działanie na szlak sygnałowy adenozy, a ich mechanizm działania planujemy potwierdzić w dwóch wybranych modelach onkologicznych (tzw. allografty).

U zwierząt z dożylnie przeszczepionymi komórkami nowotworowymi myszy, podawane będą testowane związki oraz – dla porównania – związek referencyjny. Spodziewany jest rozwój guzów nowotworowych głównie w tkance płucnej, dlatego na zakończenie badania głównym parametrem porównywanym w grupach kontrolnych i grupach badanych będzie masa płuc oraz liczba zmian nowotworowych w płucach. Uzyskane wyniki umożliwią podjęcie decyzji w sprawie kontynuacji prac badawczo-rozwojowych z tym związkiem, który okaże się najlepszym kandydatem przedklinicznym. Celem nadrzędnym projektu jest bowiem opracowanie i produkcja nowych produktów leczniczych mających zastosowanie w onkologii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

192, mysz domowa (*Mus musculus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania w modelach zwierzęcych są konieczne do przeprowadzenia w celu określenia wydajności hamowania przez badane związki wzrostu guzów nowotworowych i tworzenia przerzutów, czego żaden test *in vitro* wciąż nie jest w stanie zastąpić. Tylko badania przeprowadzone w żywym organizmie pozwolą na obserwację w pełni rozwiniętej odpowiedzi immunologicznej i wpływu na nią badanych związków. W celu zapewnienia odpowiedniego dobrostanu zwierząt laboratoryjnych w niniejszym doświadczeniu, zostanie ono wykonane zgodnie z zasadami zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (3R: replacement, reduction, refinement).

Zastąpienie: Realizowany projekt ma na celu opracowanie oryginalnych związków małowcząsteczkowych o aktywności przeciwnowotworowej. Są one niepowtarzalne i podlegają wielostopniowej selekcji, najpierw w warunkach *in silico* (modelowanie komputerowe) oraz *in vitro* (testy aktywności, selektywności i wiele innych). Przed dopuszczeniem do badań *in vivo* w modelach allograftowych, związki te zostały poddane analizie farmakokinetycznej, w celu potwierdzenia biodostępności doustnej. Dzięki temu do badań na zwierzętach wybrane zostały wyłącznie związki cechujące się odpowiednią aktywnością przeciwnowotworową i stabilnością oraz pożądanym profilem farmakokinetycznym.

Ograniczenie: Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń *in vivo* oraz dane literaturowe na temat proponowanych modeli badawczych pozwalają stwierdzić, że przewidziane liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę są wystarczające do wiarygodnego oszacowania skuteczności stosowanej terapii. W oparciu o dane uzyskane z przeprowadzonych eksperymentów, możliwe będzie dokonanie wiarygodnej oceny skuteczności przeciwnowotworowej badanych preparatów. W planowanych doświadczeniach typu allograft, oprócz zaszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowana będzie wyłącznie masa ciała i kondycja zwierząt, bez konieczności przyżyciowego pobierania próbek.

Udoskonalenie: Myszy użyte w zaplanowanych doświadczeniach utrzymywane będą w warunkach zapewniających dobrostan. Badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych osoby, posiadające niezbędne zezwolenia na pracę na zwierzętach doświadczalnych, co pozwoli na przeprowadzenie badań przy ograniczonym do minimum stresie czy bólu. Procedury w niniejszym badaniu zaprojektowano tak, by ograniczyć ból, cierpienie i dystres wykorzystywanych w nim zwierząt. Na zakończenie eksperymentu przewidziano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań. W przypadku zaobserwowania znacznego pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☒ X - TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE

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

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