

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: „**Wzmacnianie skuteczności przeciwnowotworowej terapii fotodynamicznej (PDT) w doświadczalnych modelach guzów poprzez indukcję zależnej od limfocytów T swoistej odpowiedzi przeciw komórkom nowotworowym (pobudzanie receptorów OX40).**”

2.Czas trwania projektu: 48 miesięcy (01.08.2019-31.07.2023)

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): terapia fotodynamiczna, receptor OX40, aktywacja limfocytów T, przeciwnowotworowa odpowiedź immunologiczna

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

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.

Obecne metody leczenia nowotworów, pomimo coraz większej skuteczności, zazwyczaj nie pozwalają na eliminację przerzutów i powodują wiele ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Dlatego wciąż poszukiwane są nowe bardziej skuteczne i mniej inwazyjne metody, odznaczające się większą selektywnością wobec komórek nowotworowych. **Celem planowanych procedur jest poszukiwanie strategii wzmacniającej immunomodulujące działanie terapii fotodynamicznej (PDT) do zwiększenia jej skuteczności przeciwnowotworowej w mysich modelach nowotworów.** Efektywna odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym poddanym PDT jest uzależniona od prawidłowej i skutecznej aktywacji limfocytów T. Jednym z czynników, który może mieć wpływ na ten

proces jest receptor OX40. **Zbadamy czy skuteczność przeciwnowotworowa PDT jest związana z ekspresją OX40, cząsteczki stymulującej limfocyty T i czy pobudzenie OX40 wpływa na zależną od limfocytów T przeciwnowotworową aktywność PDT.** Planujemy zbadać czy ekspresja receptora OX40 jest indukowana na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz występujących w węzłach drenujących guz po terapii PDT. Sprawdzimy potencjał przeciwciała agonistycznego α OX40 do wzmacniania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej na terapię PDT. Określimy czy terapia PDT połączona z podawaniem agonisty α OX40 indukuje ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną przeciw komórkom nowotworowym i zbadamy zależność tego efektu od limfocytów T CD4+ i CD8+ i antygenowo-swoistych limfocytów T CD8+ (OX40 pozytywnych).

Szkoda, z jaką wiążą się zaplanowane badania, jest zaindukowanie nowotworów u myszy. Jednak zwierzęta będą poddawane humanitarnej eutanazji, jak tylko osiągną ściśle określone punkty krytyczne (jak wielkość guza i/lub pogorszenie stanu ogólnego).

Uzyskane wyniki pozwolą na lepsze zrozumienie mechanizmów przeciwnowotworowego działania PDT oraz czynników wpływających na przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną po PDT i będą mogły przyczynić się do opracowania skutecznej terapii do leczenia nowotworów u ludzi.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane: 370 myszy ze szczepu BALB/c, 110 myszy ze szczepu C57BL/6 oraz 80 myszy RAG2KO (B6(Cg)-Rag2tm1.1Cgn/J).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę dotyczącą w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED oraz SCOPUS. Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych:

- photodynamic therapy AND cancer AND OX40
- photodynamic therapy AND cancer AND T cell response

nie uzyskując żadnego rekordu wskazującego na to, że planowana przez nas terapia oraz analiza

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

czynników była przez kogokolwiek badana czy przeprowadzana.

Zasada zastąpienia

W niniejszym projekcie chcemy ocenić wpływ połączenia terapii fotodynamicznej z podawaniem przeciwciał agonistycznych α OX40 na inicjowanie odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym w modelach mysich. Wiąże się to z badaniami zależności pomiędzy układem odpornościowym, a guzem nowotworowym, co nie jest możliwe do odwzorowania w warunkach in vitro. Dodatkowo będziemy oceniać ekspresję receptora OX40 po terapii PDT. Ekspresja tego receptora występuje na/w wielu populacjach komórek naciekających guz nowotworowy a także występujących w węzłach limfatycznych drenujących chłonek z guza. Napływ tych komórek do nowotworu, ich ilość, rodzaj i stopień aktywacji mogą wpływać na tempo wzrostu guza. W modelu in vitro niemożliwe jest zbadanie czy receptor OX40 odgrywa rolę w aktywacji specyficznych limfocytów T atakujących komórki nowotworowe w terapii PDT i czy wpływa to na efekt przeciwnowotworowy PDT. Podsumowując, w warunkach in vitro nie jest możliwe ani przeprowadzenie proponowanych badań ani uzyskanie rzetelnych wyników, mogących mieć swoje przełożenie w klinice.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najmniejszej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Do obliczenia wielkości grup zostały wykorzystane narzędzia statystyczne i strona internetowa <http://biomath.info/> pozwalająca określić najmniejszą liczebność dzięki której można zweryfikować hipotezę.. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej interpretacji otrzymanych wyników, ważnych statystycznie oraz bez konieczności powtórzenia doświadczeń.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Objawy przyżyciowe, oceniane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, zachowanie) będą wykorzystane do monitorowania dobrostanu zwierząt. W wykorzystywanych modelach rozmiary guza w ocenianych punktach czasowych nie przekroczą 1500 mm³.

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.