

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Zbadanie skuteczności przeciwnowotworowego działania V-DOS47 w terapii łączonej raka piersi w modelu in vivo

2. Czas trwania projektu 15/07/2018-31/12/2021

1. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **VEGFR2, breast cancer, urease, immunotherapy**

2. 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 planowanego projektu jest zweryfikowanie skuteczności działania związków V21-DOS47 i Vx21-DOS47 w terapii łączonej w modelu raka piersi. Vx-DOS47 został zaprojektowany w oparciu o opatentowaną cząsteczkę L-DOS47, która znajduje się obecnie na etapie I fazy badań klinicznych w Polsce i Stanach Zjednoczonych, we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuc. Badane w tym projekcie wiązki V-DOS47 są koniugatami przeciwciała rozpoznającego cząsteczkę śródbłonkowego receptora 2 (VEGFR2), którego wzmożona ekspresja zachodzi w procesie powstawania naczyń krwionośnych w obrębie guza, oraz enzymu ureazy. Zastosowanie przeciwciał specyficznych w stosunku do powierzchniowych antygenów obecnych w obrębie guza zapewnia miejscową kumulację leku. Z kolei aktywność enzymu ureazy wywołuje efekt cytotoksyczny względem komórek nowotworowych, na skutek reakcji rozpadu mocznika do amoniaku i podwyższenia pH mikrośrodowiska guza. To w konsekwencji może przekładać się na zwiększoną efektywność działania

powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej leków. Rak piersi charakteryzuje wysoki stopień heterogenności molekularnej, co stanowi dodatkową komplikację przy wyborze dostępnych terapii. Wykazano, że ekspresja VEGFR2 zachodzi na wysokim poziomie w śródbłonku naczyń guzów piersi niezależnie od ich podtypu. W związku z tym, rozwijany kandydat na lek będzie miał potencjalnie zastosowanie kliniczne w przypadku raka piersi niezależnie od ich tła genetycznego. W ciągu kilku ostatnich lat nastąpił znaczny rozwój terapii przeciwnowotworowych, skupiających się na immunoterapii, która polega na zastymulowaniu układu odpornościowego pacjenta w kierunku zwalczania guza. W tym celu stosowane są związki m.in. przeciwciała anty-CTLA4 (lek Ipilimumab) czy anty-OX40. W opisywanym projekcie chcielibyśmy zweryfikować skuteczność badanych przez nas związków V-DOS47 w obszarze terapii łączonych. W tym celu planujemy zastosować koniugat w połączeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 i anty-OX40. Zastosowanie takiego podejścia doświadczalnego jest podyktowane koniecznością wykazania potencjalnie wzmocnionej skuteczności leczenia, niż w przypadku zastosowania monoterapii.

W projekcie zaplanowano doświadczenia, w których zostanie przetestowany wpływ terapii łączonej koniugatów z a-CTLA-4 i a-OX40 na wzrost guza w mysim modelu syngenicznym raka sutka.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W proponowanych doświadczeniach planujemy wykorzystać myszy BALB/c, w liczbie 990 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: **PUBMED; Google Scholar; Web of Science**

Wykorzystałam słowa kluczowe (i ich kombinacje): **VEGFR2, breast cancer, urease, immunotherapy, CTLA-4, OX40**

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

Przeciwnowotworowe działanie badanej terapii może być wynikiem nie tylko bezpośredniego, cytotoksycznego działania na komórki nowotworowe, ale też zależeć od wielu innych czynników takich jak: potencjalny wpływ badanych substancji na procesy angiogenezy, limfangiogenezy czy aktywność układu odpornościowego. Dlatego niezbędne jest przetestowanie proponowanej terapii w warunkach *in vivo*. Bazując na działaniu analogicznej cząsteczki L-DOS47, celującej w antygen CEACAM6, będącej obecnie w trakcie badaniach klinicznych w terapii raka płuc, oraz danych literaturowych dotyczących wybranego modelu eksperymentalnego, doświadczenia zostały zaplanowane tak, aby wykorzystać możliwie najmniejszą liczbę zwierząt, uzyskując przy tym wiarygodne i istotne statystycznie dane.

Nagromadzony materiał badawczy pozwala sądzić, że: cząsteczka Vx-DOS47 może mieć duży potencjał przeciwnowotworowy. Terapia ma charakter celowany, gdyż ekspresja antygenu VEGFR2 zachodzi podczas powstawania nowych naczyń krwionośnych i limfatycznych w obszarze nowotworu i może mieć charakter antyangiogeny. Dlatego kolejnym krokiem projektu, którego nie da się zastąpić żadnym innym modelem eksperymentalnym, jest wykonanie doświadczenia z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych.

Brak jest danych dotyczących działania Vx-DOS47 na komórki nowotworowe w wybranych modelach raka sutka. Badania mają więc charakter w pełni nowatorski.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne i poznawcze istniejącej wiedzy dotyczącej biologii nowotworów

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy w leczeniu chorób nowotworowych. Proponowana jest nowa potencjalnie skuteczna terapia. Badania mogą dostarczyć również informacji na podstawie których, będzie można zmodyfikować aktualnie stosowane formy leczenia.

Zachowując wprowadzoną w 1959 roku, przez W. Russela i R. Burcha zasadę 3R uzasadniam podjęte we wniosku wybory dotyczące tematyki, modelu, procedur:

ZASTĄPIENIE

Ze względu na cel badawczy jakim jest ocena skuteczności przeciwnowotworowego działania związku, nie można zastąpić proponowanego modelu mysiego zwierzętami o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego, ani też metodami in vitro (hodowle tkankowe, komórkowe). Wiarygodna ocena jego działania jest możliwa bowiem jedynie w żywym organizmie.

OGRANICZENIE

Spełniając “zasadę ograniczenia” zredukowana do koniecznego minimum została liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w eksperymencie. Wielkość grupy pozwoli na wiarygodną analizę statystyczną i weryfikację postawionego problemu badawczego.

UDOSKONALENIE

Nadrzędnym celem jest ograniczenie cierpienia i stresu zwierząt, związanego z przeprowadzanymi procedurami. W przypadku opisywanego doświadczenia, zastosowane będą środki ograniczające dyskomfort zwierząt do wynikającego z założeń doświadczenia. Działaniem zmniejszającym stres zwierząt będzie przestrzeganie ograniczonej do eksperymentatorów i opiekuna, liczby osób pracujących z badanymi zwierzętami.

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.