**Izmēģinājumu projekta “Bakteriofāga izcelsmes dsRNS ietekmes uz audzēja mikrovidi pētījumi *in vivo* melanomas modelī pelēs” netehnisks kopsavilkums**

Melanoma ir agresīvs ādas audzējs, kas attīstās no ādas pigmenta šūnām melanocītiem un 80% gadījumu ir nāves iemesls, ja ir diagnosticēts ādas audzējs (Jemal et al., 2010). Neskatoties uz pēdējā laika progresu melanomas ārstēšanā, tā joprojām ir problēma rietumu sabiedrībā. Pirmkārt, melanomas incidence vairumā valstu turpina pieaugt. Dzīves laikā tā tiek diagnosticēta 1 no 58 cilvēkiem un ir viena no biežākajiem audzējiem tieši gados jauniem cilvēkiem. Otrkārt, melanomai piemīt tendence ātri metastazēties un, tikko tā ir izplatījusies, melanoma ir neārstējama ar vidējo dzīvildzi pēc diagnozes 16 mēneši. Treškārt, melanoma bieži attīstās salīdzinoši jauniem cilvēkiem (vidēji 54 gados). Arī nesenais progress metastātiskās melanomas ārstēšanā, izmantojot mērķētu terapiju, problēmu ir atrisinājis tikai daļēji. No šobrīd pieejamām terapijām vienā gadījumā (izmantojot BRAF inhibitorus, kad atrasta BRAF gēna mutācija) attīstās rezistence (Chapman et al., 2011), otrā gadījumā (izmantojot monoklonālās antivielas pret citotoksisko T limfocītu asociētiem antigēniem) lielai daļai pacientu attīstās nevēlamas blaknes - smaga caureja, slikta dūša, vemšana, nieze, izsitumi nogurums u.c. (Wolchok et al., 2010). Tādēļ joprojām tiek meklētas jaunas terapijas iespējas gan kombinējot dažādas monoklonālās antivielas, gan meklējot marķierus, ar kuru palīdzību varētu prognozēt terapijas iznākumu, gan attīstot dažādas vakcinēšanas shēmas. Projekta mērķis ir noskaidrot bakteriofāga izcelsmes dsRNS (bf-dsRNS) ietekmi uz primāro audzēju un tā mikrovidi melanomas peļu modelī, kā arī bf-dsRNS ietekmi uz melanomas metastazēšanos. Eksperimentā tiks pētīta melanomas primārā audzēja veidošanās un metastazēšanās *in* vivo. Eksperimenta projekta laikā ir plānots atbildēt uz jautājumu, kā audzējs un audzēja mikrovide reaģē uz pielietoto ārstēšanu ar bf-dsRNS. Sagaidām, ka pielietotās terapijas ietekmē samazināsies audzēja augšana, primārajā grupā tas reducēsies, bet metastātiskajā grupā plaušu metastāžu skaits būs mazāks. Tādējādi eksperimenta rezultātā tiks iegūtas jaunas zināšanas par bf-dsRNS ietekmi un darbību uz audzēju un tās pielietojumu audzēju terapijā, kas varētu nākotnē pavērt jaunas iespējas vēža pacientu ārstēšanai.

Izmēģinājuma projekta ietvaros divu mēnešu laikā tiks izmatotas līdz 100 C57BL/6 līnijas peles (mātītes, 10-11 nēdēļas vecas). Eksperimenta dzīvniekiem paredzēts veikt subkutānu (zem ādas) – primārā grupa, un intravenozu – metastāžu grupa, melanomas B16 šūnu injekciju. Kad primārā audzēja grupai audzējs būs sasniedzis palpējamu izmēru, tiks veikta intratumorāla, intravenoza un perorāla ārstēšana ar bf-dsRNS vai PBS. Ja audzēja izmērs dzīvniekam sasniegs 1cm3, dzīvnieks tiks eitanazēts, paņemti audzēja audi, plaušas, liesa un asins paraugi tālākām analīzēm. Metastāžu grupai paredzēts sākt ārstēšanu ar otro dienu pēc B16 ievadīšanas. Izmēģinājuma projektā veiktās procedūrās tiks ievērotas ES noteiktās eksperimentālo dzīvnieku labturības noteikumi un atļautās metodes, un sekojot 3Rs principiem. Īpašu vērība tiks pievērsta dzīvnieka potenciālo ciešanu atpazīšanai un mazināšanai, nepieļaujot ilglaicīgas ciešanas.

Izmantotais dzīvnieku skaits eksperimentā, ir plānots minimālais iespējamais, lai iegūtu pēc iespējas objektīvākus un statistiski ticamus pētījuma rezultātus un tiktu sasniegts mērķis. Izvirzīto mērķi nav iespējams sasniegt veicot *in vitro* pētījumus (izolētu šūnu pētījumus) vai izmantojot datormodelēšanu, jo pētījuma jautājumi, uz kuriem jāatbild, skar sistēmisko (organisma līmenī) bf-dsRNS ietekmi. Arī šūnu 3D un *organs-on-ship* modeļi nedod iespēju novērtēt pētāmas vielas sistēmisko ietekmi. Pirms projekta izstrādes, lai izvairītos no darbā veikto procedūru dublēšanās, tika veikta rūpīga zinātniskās literatūras analīze, izmantojot tādas zinātniskās literatūras datu bāzes kā Scopus, PubMed, Sciencedirect, GoogleScholar, Web of Science. Rezultāti, kas tiks iegūti veicot eksperimentu, tiks publicēti starptautiskos, zinātniski recenzējamos žurnālos, ziņoti zinātniskās konferencēs, lai informētu pēc iespējas plašāku zinātnieku loku, tādējādi samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu un procedūru dublēšanu.

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364:2507-16.
2. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer Statistics, 2010. Ca Cancer J Clin (2010) 60: 277-300.
3. Ya Z., Hailemichael Y., Overwijk W., Restifo N. Mouse model for pre-clinical study of human cancer immunotherapy. *Curr. Protoc. Immunol.* (2001) 108: 20.1.1–20.1.43.
4. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 2010; 11:155-64.