**Izmēģinājumu projekta “Prostatas vēža šūnu producēto ekstracelulāro vezikulu ietekme uz ļaundabīgā audzēja progresiju *in vivo*” netehnisks kopsavilkums**

Prostatas vēzis ir otrais biežāk sastopamais vēža veids vīriešiem pasaulē un vēl joprojām tiek meklētas efektīvas pieejas agresīva prostatas vēža ārstēšanā. Ekstracelulārās vezikulas (EV) ir 50-1000 m lielas, ar membrānu apņemtas struktūras, ko organisma šūnas atbrīvo starpšūnu vidē, un tām ir parādīta nozīmīga loma starpšūnu komunikācijā. Vēža šūnu producēto EV pētījumu lauks šobrīd ir ļoti aktuāls, un aktīvi tiek pētīts gan vezikulu molekulārais sastāvs, gan to pato-fizioloģiskā loma dažādos ar vēža attīstību saistītos aspektos. Projekta mērķis ir noskaidrot dažādas agresivitātes prostatas vēža šūnu līniju producēto ekstracelulāro vezikulu ietekmi uz prostatā implantēta audzēja progresiju un metastazēšanos peļu modelī, eksperimentā izmantojot ekstracelulārās vezikulas, ko producējušas dažādas agresivitātes pakāpes vēža šūnas. Eksperimentā tiks pētīta divu dažādu vēža šūnu līniju (metastātiskas un nemetastātiskas) producēto EV (kultivējot gan hipoksiskos, gan normoksiskos apstākļos) ietekme uz nemetastātiska audzēja augšanu un spēju metastazēt *in vivo*. Šī eksperimenta rezultātā tiks iegūtas fundamentāli jaunas zināšanas par vēža šūnu producēto ekstracelulāro vezikulu ietekmi uz audzēja progresiju, kas varētu nākotnē pavērt jaunas iespējas vēža pacientu ārstēšanai un personalizētai terapijai. Akumulējot jaunas uz pierādījumiem balstītas zināšanas par EV bioloģisko lomu vēža progresijā *in vivo* modeļos, varētu tikt izstrādātas principiāli jaunas terapijas pieejas, kas mērķētas uz EV produkcijas mazināšanu, modulēšanu vai bloķēšanu vēža šūnās.

Izmēģinājuma projekta ietvaros 30 mēnešu laikā tiks izmantotas 40 C57BL/6 līnijas peles (tēviņi, 6-7 nedēļas veci). Eksperimenta dzīvniekiem ir paredzēta neliela ķirurģisku manipulācija vispārējā anestēzijā – neliels iegriezums dzīvnieka vēdera lejasdaļā, lai nodrošinātu piekļuvi prostatai, kam seko audzēja šūnu ievadīšana prostatā. Tiks izmantota inhalējamā anestēzija izoflurāns, kas ir viegli vadāma un ar pietiekamu anestētisko dziļumu; lai mazinātu dzīvnieku ciešanas, tiks nodrošināta atsāpināšana operācijas laikā un pēc tās. Kad ierosinātais audzējs sasniegs palpējamu izmēru, audzējos ik pēc trīs dienām tiks veiktas sešas secīgas EV injekcijas (kopā paredzētas sešas eksperimentālo dzīvnieku grupas, katrā no tām tiks administrētas atšķirīgi EV preparāti, vienā – neitrāls buferšķīdums). Kad audzēja izmērs vienā no eksperimenta grupām sasniegs 1 cm diametru, dzīvnieki tiks eitanazēti, paņemti audzēja, metastātisko audu un asins paraugi tālākai histoloģiskai un molekulārai analīzei. Visas izmēģinājuma projektā veiktās procedūras tiks veiktas, ievērojot ES noteiktos eksperimentālo dzīvnieku labturības noteikumus un atļautās metodes un sekojot 3Rs principiem. Īpašu vērība tiks pievērsta dzīvnieka potenciālo ciešanu atpazīšanai un mazināšanai, nepieļaujot ilglaicīgas ciešanas.

Eksperimentā izmantotais dzīvnieku skaits ir plānots minimālais iespējamais, lai varētu iegūt pietiekams objektīvus un statistiski ticamus pētījuma rezultātus un sasniegt eksperimenta mērķi. Eksperimentā izvirzītos mērķus nav iespējams sasniegt, izmantojot datormodelēšanu vai veicot *in vitro* pētījumus, jo pētījumā adresētie jautājumi skar vairākas organisma orgānu sistēmas (metastazēšanās vietas) un pilnvērtīgas audzēja mikrovides nodrošināšanu. Lai izvairītos no datu dublēšanas, pirms izmēģinājuma projekta uzsākšanas un atļaujas saņemšanas tika rūpīgi izpētītas zinātniskās literatūras datu bāzes. Veikto eksperimentu rezultāti tiks publicēti starptautiskos zinātniskos recenzējamos žurnālos, ziņoti zinātniskās konferencēs, lai informētu iespējami plašāku zinātnieku loku, tādējādi samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu un procedūru dublēšanu.