

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Działanie lecznicze irynotekanu oraz nowych analogów kamptotecyny w odniesieniu do terapii FOLFOX

2. Czas trwania projektu: 01.03.2020 – 31.12.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): myszy z immunodefektem, leki przeciwnowotworowe, PDX

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

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.

Irynotekan (IRI) jest organicznym związkiem chemicznym, należącym do grupy inhibitorów topoizomerazy I, stosowanym w chemioterapii raka jelita grubego (RJG), głównie w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Podany dożylnie IRI jest biotransformowany do aktywnej formy w wątrobie, a do jelit wydalany z żółcią po reakcji glukuronizacji. Gdy ta nieaktywna forma zostanie ponownie poddana hydrolizie przez β -glukuronidazę mikroflory jelitowej, staje się toksyczna dla komórek nabłonkowych jelit z następującą ciężką biegunką, która niekiedy wymaga hospitalizacji. Innym objawem niepożądanym stosowania IRI jest silna supresja układu immunologicznego, gdy dochodzi obniżenia liczby leukocytów, w szczególności neutrofili (neutropenia).

Nowe pochodne irynotekanu, zsyntetyzowane i opatentowane przez badaczy z Narodowego Instytutu Leków, wykazują znacznie mniejszą toksyczność i prawdopodobnie nie wywołują tak silnych działań niepożądanych, jak związek oryginalny, co potwierdzają wstępne badania toksykologiczne *in vitro*.

Celem badania jest ocena potencjału klinicznego nowych pochodnych irynotekanu w porównaniu z terapią koktajlem FOLFOX (kwas folinowy + oksaliplatyna + 5-fluorouracyl; standardowa terapia w RJG) do hamowania wzrostu RJG w modelach heteroprzeszczepu u myszy z immunodefektem. Myszy laboratoryjne są podstawowym modelem zwierzęcym wykorzystywanym w tego typu badaniach. Organizm myszy pozwala na sprawdzenie czy badana cząsteczka dociera do komórek, na które ma działać, czy jest lub nie jest metabolizowana lub inaktywowana, a wreszcie czy sama cząsteczka lub jej metabolity nie są toksyczne dla organizmu. Za najlepiej naśladujące wzrost nowotworu u człowieka, uznaje się obecnie mysie modele wykorzystujące guzy powstające z wszczepianych nowotworowych linii komórkowych lub z tkanek nowotworowych pochodzących bezpośrednio od pacjentów. Guzy nowotworowe w zaplanowanym doświadczeniu indukowane będą podskórnie w znieczuleniu ogólnym, a zatem mało inwazyjnie dla zwierzęcia.

Planowany eksperyment ma potwierdzić skuteczność nowych pochodnych kamptotecyny, co może być podstawą do dalszych badań klinicznych i umożliwić ich późniejsze wykorzystanie w terapii RJG.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

840 myszy domowych (*Mus musculus*) szczepu NSG/J

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

Wszystkie procedury są zgodnie z zaleceniami Krajowej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach pt. „Badania onkologiczne w modelach mysich”. Zastosowane będą tzw. humanitarne punkty końcowe w przypadku zauważenia objawów klinicznych choroby lub zauważeniu objawów dystresu (zgodnie z procedurą wewnętrzną pt. „Obserwacja myszy w długotrwałych doświadczeniach do końca życia zwierzęcia. Przeznaczanie myszy do eutanazji i przeprowadzenia nekropsji”).

Wszystkie myszy utrzymywane będą w warunkach minimalizujących ryzyko infekcji, czyli w klatkach indywidualnie wentylowanych. Zapewnione będzie wzbogacenie środowiska bytowania zwierząt poprzez dostarczenie dodatkowych schronień (tekturowe rurki lub/i domki) oraz dodatkowego materiału na gniazda. Zwierzęta będą obsługiwane przez doświadczonych pracowników, będą przyzwyczajane do kontaktu z eksperymentatorami i wykonywanych procedur. Pozwoli to znacząco zmniejszyć stres myszy w trakcie doświadczenia.

Zwierzęta będą znajdowały się w warunkach zgodnych z obowiązującymi przepisami (Rozporządzenie MRiRW z dnia 16.12.2016r). Przez cały czas eksperymentu wszystkie osobniki będą pod stałą opieką lekarsko-weterynaryjną. Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: X EBSCO; x PUBMED; x Google Scholar; x ScienceDirect; x Web of Science (JCR); Wykorzystałam/em słowa kluczowe: cancer/mice/xenograft/cancer cell lines/PDX/PDTEX/mouse models/immunodeficient mice/oncology

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.