

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Zbadanie mechanizmów przeciwbiałaczkowego działania SK053, drobnocząsteczkowego inhibitora enzymów uczestniczących w tworzeniu allosterycznych wiązań dwusiarczkowych**

2. Czas trwania projektu (10 października 2016r. – 10 marca 2017r.)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ostra białaczka szpikowa, różnicowanie, mysz, wiązania dwusiarczkowe

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

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.

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) to najczęstsza ostra białaczka osób dorosłych i najczęstsza przyczyna śmierci z powodu białaczek na świecie. W Polsce rocznie rozpoznawanych jest ok. 1200 nowych jej przypadków. Średni wiek pacjenta w chwili wykrycia choroby to 67 lat, co oznacza, że wraz z wydłużaniem się czasu życia zachorowalność na AML będzie stale rosła. Wyniki leczenia większości odmian ostrej białaczki szpikowej nie są zadowalające i choroba ta jest wciąż uważana za śmiertelną. W związku z tym poszukiwanie nowych, skutecznych metod leczenia ostrej białaczki szpikowej ma ogromne znaczenie społeczne i jest jednym z wyzwań współczesnej hematologii.

Celem naukowym projektu jest zbadanie przeciwbiałaczkowego działania SK053, opracowanego przez nasz zespół drobnocząsteczkowego inhibitora izomerazy mostków dwusiarczkowych białek oraz układu tioredoksyna/reduktaza tioredoksyny, enzymów uczestniczących w tworzeniu wiązań dwusiarczkowych w białkach. W planowanym badaniu chcielibyśmy ocenić działanie przeciwbiałaczkowe SK053 in vivo w modelu przeszczepienia ludzkich komórek ostrej białaczki szpikowej myszom z ciężkim złożonym niedoborem odporności. Jest to standardowy model badawczy w tej chorobie. Uzyskane przez nas wyniki badań in vitro w modelu ludzkich linii komórkowych ostrej białaczki szpikowej wskazują na znaczące przeciwbiałaczkowe działanie tego związku. Jako, że w naszych badaniach proponujemy całkowicie nowatorskie podejście do terapii ostrej białaczki szpikowej, weryfikacja jego skuteczności w modelu zwierzęcym jest wyjątkowo potrzebna i wartościowa. Ponadto, ponieważ związek SK053 może działać nie tylko bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale również na mikrośrodowisko szpiku, pełna ocena jego przeciwnowotworowego potencjału w modelach in vitro nie jest możliwa.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach użyte zostaną myszy szczepu NSG. W sumie planowanych jest użycie 48 myszy (po 8 myszy w każdej z 6 grup badawczych).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas projektowania doświadczenia sprawdzona została istniejąca wiedza na temat prowadzenia badań objętych wnioskiem badawczym w następujących bazach danych:

1. EBSCO;
2. PUBMED;
3. Google Scholar;
4. Science Direct.

Wykorzystano słowa kluczowe:

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

PDI inhibitor and AML,

allosteric disulphide bond and AML

nie uzyskując żadnego rekordu.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono że nie istnieją modele in vitro umożliwiające przeprowadzenie proponowanego doświadczenia. Brak jest również danych umożliwiających zweryfikowanie proponowanej hipotezy badawczej w modelu innym niż model zwierzęcy.

Zasada zastąpienia

Badań oceniających przeciwbiałaczkowe działanie związków wpływających zarówno na komórki nowotworowe jak i na mikrośrodowisko szpiku/guza nie można wykonać w układzie in vitro. W warunkach hodowli można jedynie ocenić niektóre elementy przeciwnowotworowego działania badanych związków na komórki białaczkowe, nie uwzględniając udziału i roli innych komórek organizmu.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najmniejszej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana liczba zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej interpretacji otrzymanych wyników.

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 stopnia zaawansowania białaczki. W chwili ujawnienia się objawów białaczki (paraliż tylnych kończyn, kacheksja lub kulenie się) zwierzęta zostaną uśmiercone.