

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu : **"Efektywność skojarzonej terapii imatinibem (Gleevec) i inhibitorem PERK w przewlekłej białaczkę szpikowej człowieka w modelu myszy z niedoborem odporności NSG"**.
2. Czas trwania projektu: 1 grudnia 2016-30 listopada 2018 r.
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) : przewlekła białaczka szpikowa, imatinib, inhibitor PERKalfa, terapia skojarzona
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): F

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

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 badania jest sprawdzenie możliwości addytywnego działania stosowanego leku imatinib (nazwa firmowa (Gleevec) i inhibitora szlaku sygnałowego – PERK-eIF2alpha, aktywnego w przewlekłej białaczkę szpikowej. W klinice lekiem pierwszego wyboru dla chorych na przewlekłą białaczkę szpikową jest aktualnie Gleevec. Jednakże komórki nowotworowe niektórych chorych już w momencie rozpoznania choroby, lub w trakcie leczenia uzyskują oporność na ten lek i leki następnych generacji. Wtedy jedynym sposobem terapii dla tych chorych jest przeszczep szpiku kostnego. Niestety przeszczep jest obciążony dużym ryzykiem śmierci. Przeszczepy najczęściej wykonuje się u ludzi do 40-tego roku życia, a na przewlekłą białaczkę szpikową chorują głównie osoby w wieku podeszłym. Stąd badacze ciągle poszukują innych poza imatinibem leków, które usuwałyby komórki nowotworowe. Terapia, którą chcemy sprawdzić wg naszych wstępnych badań być może uwrażliwi odporne komórki nowotworowe na Gleevec lub wzmocni działanie tego leku. Planujemy zbadać działanie naszej terapii zarówno na komórki nowotworowe zlokalizowane w jednym miejscu po podskórnym ich podaniu oraz na komórki rozsiane w całym organizmie po ich podaniu dożylnym. Będziemy badać wpływ Gleevec'u i inhibitora szlaku PERK-eIF2alpha alfa oraz kombinacji tych dwóch czynników na komórki ludzkiej linii komórkowej K562- modelowej linii dla białaczki szpikowej.

Liczbę zwierząt zredukowano do 6 osobników w każdej grupie doświadczalnej zgodnie z obliczeniami statystycznymi umożliwiającymi ocenę istotności otrzymanych wyników. Ponadto 24 osobników przewidziano na badanie pilotowe, które zostanie przeprowadzone w celu ustalenia minimalnej, działającej dawki terapeutyków, wykluczenia działań niepożądanych podawanych substancji w warunkach *in vivo*. Wstępnie przeprowadzone badania *in vitro*, pozwalają przyjąć hipotezę o przydatności terapeutycznej badanej kombinacji związków. Doświadczenie zostanie zakończone eutanazją zwierząt z pobraniem tkanek do analizy.

LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Samce szczepu NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1 Wjl/SzJ)

120 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

W naszym projekcie *zgodnie z zasadą zmniejszyć cierpienie*, będziemy stosować lek przeciw bólowy (lignokaina) przy wkłuciach do żyły ogonowej, zapewnimy myszom przebywanie w trakcie doświadczenia po 5 osobników w klatce ze wzbogaconym środowiskiem. Zgodnie z zasadą *zredukować* zmniejszyliśmy liczbę badanych osobników do 6 w grupie, przy jednoczesnej dbałości o prawidłowe grupy kontrolne, które zapewnią nam możliwość rzetelnej analizy uzyskanych wyników. Zgodnie z zasadą *zastąpić* wykonaliśmy szereg badań *in vitro* i *ex vivo*. Nie możemy jednak wykluczyć doświadczenia z udziałem zwierząt laboratoryjnych przede wszystkim dlatego, że tylko w badaniach *in vivo* można zbadać wpływ stosowanych terapeutyków na komórki nowotworowe w organizmie, gdzie oddziałują różne systemy przekazywania informacji np. hormony, cytokiny, białka ostrej fazy itp., gdzie stosowane terapeutyki podlegają „obróbce” w narządach wewnętrznych (wątroba). W przypadku, gdy przed zakończeniem doświadczenia zostaną zaobserwowane u zwierząt objawy wskazujące na cierpienie zbliżające się do niedopuszczalnego poziomu, zwierzęta zostaną poddane eutanazji. Nagromadzony wcześniej materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że planowane przez nas badania pozwolą na uzyskanie wyników, które dadzą podstawy do wprowadzenia nowych terapii antynowotworowych do badań klinicznych