

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Określenie symptomów bólowych w modelu bólu neuropatycznego wywołanego podaniem oksaliplatyny u myszy”

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): oksaliplatyna, ból neuropatyczny, nocycepcja, chemioterapia.

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.

Ból towarzyszący chorobie nowotworowej może być bezpośrednio związany z uciskiem lub naciekaniem struktur ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego przez nowotwór, uszkodzeniem części układu nerwowego przez chemioterapię i radioterapię, a także może współistnieć z chorobą nowotworową. Najczęstszą postacią indukowanego przez chemioterapię choroby nowotworowej zespołu bólowego jest obwodowa polineuropatia. Występuje ona u 3–7% pacjentów w przypadku monoterapii i do 38% w przypadku stosowania chemioterapii skojarzonej. Może powodować przykre dolegliwości bólowe w istotnym stopniu obniżające jakość życia pacjenta i ograniczające możliwość zastosowania chemioterapii z racji wywoływania nieprzyjemnych objawów tj. kłujący, piekący ból, drętwienia, mrowienia, zaburzenia czucia: nasilone lub osłabione odbieranie bodźców, brak czucia temperatury, położenia, dotyku. Obwodowa neuropatia występuje jako objaw niepożądany wielu stosowanych w chemioterapii choroby nowotworowej leków, między innymi pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny i oksaliplatyny), alkaloidów vinca (winkrystyny), paklitakselu i bortezomibu. Leki te, oddziałując na włókna nerwowe, zmieniają amplitudę potencjału czynnościowego i szybkość przewodnictwa w aksonach. Receptory serotoninowe odgrywają kluczową rolę w modulacji procesów bólowych, stąd istotne wydaje się poszukiwanie nowych związków umożliwiających leczenie bólu neuropatycznego. Z uwagi na zaplanowane w przyszłości badania z wykorzystaniem nowych związków, ligandów receptora 5HT w neuropatii obwodowej indukowanej podaniem chemioterapeutyku zostanie przeprowadzona wstępna optymalizacja modelu bólu neuropatycznego wywołanego podaniem oksaliplatyny u myszy. Schemat doświadczeń obejmuje jednorazowe dootrzewnowe podanie oksaliplatyny w celu wywołania neuropatii a następnie zostaną przeprowadzone testy behawioralne określające nadwrażliwości na bodźce mechaniczne i termiczne. Celem zaplanowanych badań jest stworzenie eksperymentalnych podstaw badań nowych leków przydatnych terapii neuropatii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa – 60 szt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie

Zastąpienie zwierząt laboratoryjnych w niniejszym doświadczeniu jakąkolwiek metodą in vitro lub symulacją komputerową jest niemożliwe; nie ma bowiem możliwości odwzorowania skomplikowanych, patofizjologicznych mechanizmów zachodzących w obrębie układu nerwowego w sytuacji uszkodzenia nerwu, jakie występują u żywego osobnika pod wpływem podania chemioterapeutyku, na hodowlach komórkowych lub modelach izolowanych, perfundowanych organów. W doświadczeniach oceniany będzie wpływ badanej substancji na symptomy bólu neuropatycznego z wykorzystaniem zwierząt kontrolnych oraz zwierzęcego modelu bólu neuropatycznego. Dlatego też konieczne jest wykorzystanie całego organizmu i wszystkich elementów związanych z transmisją nocycyptywną. Jedyną możliwością uzyskania wiarygodnych wyników w doświadczeniu jest użycie zwierząt laboratoryjnych.

Ograniczenie

W badaniach zostaną wykorzystane grupy myszy z odpowiednią liczebnością tj. 10 zwierząt/grupę. Jest to najmniejsza liczba zwierząt potwierdzona wieloletnimi doświadczeniami i umożliwiaiąca osiągnięcie zamierzonych celów. W planowanych badaniach eksperymentalnych nie tylko ważne jest uzyskanie wiarygodnych wyników w testach behawioralnych, ale także w badaniach biochemicznych. Zmienność osobnicza wpływa na odchylenie standardowe, dlatego też liczebność bezpośrednio wpływa na uzyskanie wiarygodnych i znamienych statystycznie wyników. Zbyt mała liczebność w danej grupie, nawet kontrolnej, może spowodować konieczność powtórzenia całego eksperymentu, a w konsekwencji zwiększyć ilość zwierząt co jest niezgodne z zasadą 3R. Ponadto w badaniach biochemicznych ważny jest sposób przygotowania tkanki, dlatego musi być pobrana i przechowywana dla grup kontrolnych i badanych w takich samych warunkach (m.in. temperaturowych) i w identycznym reżimie czasowym. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: zrównoważone środowisko; stabilna pasza; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci; równy okres kwarantanny; ten sam eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

Udoskonalenie

Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach są dobrane stosownie do eksperymentów oraz będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku i we wzbogaconym środowisku (klocki wykonane z drewna osikowego pomagające zredukować prawdopodobieństwo gryzienia metalowej pokrywy klatki i zapobiegające uszkodzeniom zębów zwierząt). Badania wykonywane ze zwierzętami nie będą wymagały zmian metod badawczych, które są prawidłowo dobrane do planowanych procedur, wielokrotnie sprawdzone poprzez prowadzone techniki doświadczalne, pozwolą uzyskać odpowiedź na postawione pytania oraz zostały wybrane tak, aby ograniczyć ból, cierpienie i dystres. Racjonalnie zaplanowane badania biochemiczne na pobranych tkankach uwzględniające badanie farmakologicznej modulacji ekspresji czynników aktywowanych w neuropatii dadzą odpowiedź na postawione pytania i dlatego uzasadniają wykorzystanie zwierząt. Badania pobranych tkanek będą wykonane za pomocą nowoczesnych metod (RT-qPCR lub Luminex lub Western Blot).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

- X TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE