

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: **Badanie potencjału przeciwnowotworowego aktywacji ścieżki zależnej od białka STING**

2.Czas trwania projektu: 24 miesiące

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): szpiczak plazmocytowy, STING, inhibitor proteasomu, inhibitor punktu kontrolnego

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

5.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.

Celem naszego projektu jest pogłębienie wiedzy na temat zastosowania aktywacji białka stymulującego geny dla interferonów (STING, z ang. stimulator of interferon genes) w terapii przeciwnowotworowej. Białko to jest białkiem adaptorowym, odgrywającym rolę w pobudzaniu odpowiedzi immunologicznej przeciwko bakteriom, wirusom i komórkom nowotworowym. W badaniach w przedklinicznym modelu zwierzęcym szpiczaka plazmocyтового zaobserwowaliśmy wydłużenie przeżycia po zastosowaniu terapii agonistą STING w połączeniu z terapią celowaną inhibitorem proteasomu. Dla dalszego rozwoju opisanej terapii konieczne jest zbadanie dokładnego mechanizmu stojącego za działaniem przeciwnowotworowym testowanej kombinacji. Zrozumienie tego procesu jest niezbędne do uzyskania jak najlepszych efektów terapeutycznych oraz uniknięcia działań niepożądanych. Badania w żywym organizmie są w tym przypadku niezbędne, gdyż dotychczasowe dane literaturowe wskazują na istotną rolę komórek układu odpornościowego w przeciwnowotworowym działaniu agonistów białka STING. Co więcej, stosowane przez nas komórki Vk*MYC, będące modelem mysiego szpiczaka

plazmocytopowego, nie mogą być hodowane ani propagowane w warunkach *in vitro*.

W naszych badaniach myszom zostaną podane komórki szpiczaka plazmocytopowego, co doprowadzi u nich do rozwoju choroby nowotworowej. Następnie zwierzęta z grup doświadczalnych zostaną poddane proponowanej terapii. Efekt leczenia zostanie określony poprzez analizę przeżycia zwierząt.

Spodziewaną szkodą u wykorzystywanych zwierząt jest dyskomfort związany z rozwojem choroby nowotworowej, który, zgodnie z poniższym opisem będziemy się starać ograniczyć do minimum. Ponadto, zwierzęta będą odczuwać dyskomfort związany z i) podawaniem leków poprzez powtarzane iniekcje dootrzewnowe, a także z ii) jednorazową dożylną iniekcją komórek nowotworowych oraz iii) pobieranie krwi w czasie eksperymentów i iv) eutanazja na zakończenie doświadczenia. Jednak wszystkie procedury będą przeprowadzane w humanitarny sposób.

Mamy nadzieję, że określenie mechanizmu działania przeciwnowotworowego proponowanej terapii łączonej przyczyni się do rozwoju nowych podejść terapeutycznych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytopowego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostanie wykorzystanych:

214 zwierząt gatunku Mysz domowa (*Mus musculus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziliśmy istniejącą wiedzę w zakresie objętym tym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED. Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych:

- STING, cGAMP, bortezomib, multiple myeloma

nie uzyskując żadnego rekordu wskazującego na to, że planowane przez nas badania były przez kogokolwiek kiedykolwiek przeprowadzone.

Przy planowaniu badań rozważyliśmy i uwzględniliśmy zasady 3R.

Zasada zastąpienia

W badaniach nad skutecznością immunoterapii nie da się uniknąć doświadczeń *in vivo*. Metody *in vitro* wykazują szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie znajdują odzwierciedlenia w badaniach *in vivo*. W badaniach *in vitro* nie jest możliwe sprawdzenie odpowiedzi układu

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

immunologicznego jako całości. Co więcej, stosowane przez nas komórki Vk*MYC, będące modelem mysiego szpiczaka plazmocytoowego, nie mogą być hodowane ani propagowane w warunkach *in vitro*.

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 czynności opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Zaspokojone będą potrzeby zwierząt w kwestii odpowiedniej jakości wody i paszy, miejsca wypoczynku i schronienia, odpowiedniej przestrzeni życiowej. Rozwój choroby nowotworowej wiąże się z występowaniem objawów, które mogą być źródłem dyskomfortu dla zwierząt. Planujemy jednak humanitarne zakończenie procedur zanim choroba rozwinie się do stadium, w którym zwierzę doświadczałoby cierpienia. Wyznaczone przez nas kryteria stanu zaawansowania choroby (znaczny spadek masy ciała, paraliż tylnych kończyn, kacheksja lub kulenie się) są parametrami uznanymi dla danego modelu i stosowanymi przez inne grupy badawcze na świecie.

Związki, które planujemy podawać zwierzętom były już wcześniej wielokrotnie stosowane w badaniach *in vivo*. Jednak jak większość terapii przeciwnowotworowych mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak zaburzenia ze strony układu nerwowego oraz neutropenia czy niedokrwistość. Zaproponowana przez nas dawka i schemat podawania leku są przyjętym sposobem przeprowadzania badań *in vivo* z użyciem bortezomibu zapewniającym skuteczność terapii przy minimalnym występowaniu działań niepożądanych. Agonista STING był również podawany w badaniach *in vivo* w proponowanej przez nas dawce, gdzie nie wywoływał efektów toksycznych.

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.