

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Zbadanie potencjału przeciwnowotworowego terapii łączącej podawanie przeciwciała anty-CD20 z inhibitorem kinaz Pim w modelu ludzkiego chłoniaka B-komórkowego u myszy z ciężkim złożonym niedoborem odporności.

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): chłoniak, limfocyt B, kinaza Pim, rytuksymab, inhibitor

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

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 doświadczenia jest opracowanie nowatorskiej metody leczenia chłoniaków B-komórkowych (nowotworów wywodzących się z limfocytów B). Uzyskane przez nas bardzo obiecujące wyniki w modelach in vitro wskazują na znaczący potencjał terapeutyczny połączenia przeciwciała anty-CD20 oraz inhibitora kinaz Pim. Jako, że w naszych badaniach proponujemy całkowicie nowatorskie podejście do terapii chłoniaków B-komórkowych, weryfikacja jego skuteczności w modelu zwierzęcym jest wyjątkowo potrzebna i wartościowa. Ponadto, ponieważ związek MEN1703 może działać nie tylko bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale również na komórki mikrośrodowiska nowotworu, pełna ocena jego przeciwnowotworowego potencjału w modelach in vitro nie jest możliwa.

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 iniekcje dootrzewnowe (trzy razy w tygodniu przez trzy tygodnie) oraz za pomocą sondy dożołądkowej (przez 21 dni codzinnie), a także z ii) jednorazową dożylną iniekcją komórek nowotworowych.

Uzyskane przez nas wyniki będą mogły przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia chłoniaków B-komórkowych u ludzi.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostanie wykorzystanych:

40 zwierząt gatunku Mysz domowa (*Mus musculus*).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Celem badań jest ocena potencjału przeciwichłoniakowego inhibitora kinaz Pim (MEN1703) w połączeniu z przeciwciałem skierowanym przeciwko cząsteczce CD20 (rytuksymab). Takie badania nie były do tej pory przeprowadzone, co potwierdza brak rekordów podczas przeszukiwania bazy Pubmed przy pomocy słów kluczowych Pim and rituximab and lymphoma.

Jako, że w naszych badaniach proponujemy całkowicie nowatorskie podejście do terapii chłoniaków B-komórkowych, weryfikacja jego skuteczności w modelu zwierzęcym jest wyjątkowo potrzebna i wartościowa. Ponadto, ponieważ związek MEN1703 może działać nie tylko bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale również na komórki mikrośrodowiska nowotworu, pełna ocena jego przeciwnowotworowego potencjału w modelach in vitro nie jest możliwa.

Uzyskane przez nas wyniki będą mogły przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia nowotworów u ludzi.

Zasada zastąpienia

Badania w żywym organizmie są w tym przypadku niezbędne, gdyż same badania in vitro nie odzwierciedlają mikrośrodowiska, w którym rozwija się chłoniak, jak również oddziaływań pomiędzy komórkami chłoniaka a innymi komórkami organizmu. W przeprowadzonych przez nas badaniach w modelu in vitro ludzkich ustalonych linii komórek chłoniaka wykazaliśmy nasilenie bezpośredniego działania przeciwnowotworowego badanej kombinacji leków. Jednak zbadanie wpływu tej kombinacji

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

na w pełni rozwinięty, najbliższy sytuacji klinicznej nowotwór, zbudowany zarówno z komórek nowotworowych, jak i komórek podścieliska jest możliwe do wykonania jedynie w organizmie żywym (w modelu in vivo).

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 pokarmowego oraz neutropenia czy niedokrwistość. Zaproponowana przez nas dawka i schemat podawania leku są przyjętym sposobem przeprowadzania badań in vivo z użyciem rytuksymabu zapewniającym skuteczność terapii przy minimalnym występowaniu działań niepożądanych. Inhibitor kinaz Pim (MEN1703) 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.