

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie roli białek regulujących translację w oporności komórek przewlekłej białaczki szpikowej na terapię.
2. Czas trwania projektu 4 lata
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) CML, K562, mRNA binding proteins
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.

Zaplanowane badania mają na celu zbadanie *in vivo* potencjału terapeutycznego białek regulujących translację (BRT) w przełamaniu oporności komórek przewlekłej białaczki szpikowej (CML) na terapię imatinibem. BRT regulują poziom produkcji poszczególnych białek. Na podstawie badań *in vitro* wybrano do badań *in vivo* BRT które regulują poziom produkcji białek wpływających na wrażliwość CML na leczenie, a więc mogą być potencjalnymi celami terapeutycznymi. Przeprowadzenie zaplanowanych badań w dalszej perspektywie powinno się przełożyć na korzyści terapeutyczne w leczeniu CML ponieważ w obecnie stosowanej terapii problemem jest oporność na leczenie imatinibem rozwijająca się u niektórych pacjentów. Badania zaplanowano tak aby zminimalizować ich dolegliwość dla myszy. Planujemy pracować na myszach z CML o umiarkowanym natężeniu. W modelu badawczym stosujemy humanizowane mini kostki (ossicle) umieszczone pod skórą myszy. Taka lokalizacja minimalizuje dyskomfort myszy, skóra tułowia luźno przylega do głębszych tkanek, a obiekty zlokalizowane na grzbiecie nie utrudniają znacząco funkcjonowania myszy. Odpowiedni dobór szczepu

myszy powoduje, że wszczepienie materiału do formowania ossicle oraz jego zasiedlanie nie powoduje reakcji ze strony układu odpornościowego, a więc ogranicza ewentualny dyskomfort myszy. Zaplanowane procedury nie powinny u myszy powodować bólu a jedynie poczucie dyskomfortu i osłabienie przy rozwijającej się CML.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

427 myszy szczepu NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w __EBSCO; _X_PUBMED; _X_Google Scholar; __AGRICOLA; __ScienceDirect; _X_Web of Science (JCR);

Wykorzystałam słowa kluczowe: CML, K562, mRNA binding proteins, TIA, TIAR, HuR, FMRP. TIA, TIAR, HuR, FMRP. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że nie ma badań *in vivo* roli białek regulujących translację w oporności na imatinib w z uwzględnieniem roli makrofagów w modelu ossicles w myszach NSG.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: opracowanie nowych, skutecznych terapii białaczek wymaga stosowania modelu badawczego uwzględniającego istotne znaczenie komórek podścieliska szpiku kostnego w powstawaniu oporności na imatinib.

B. Brak jest danych dotyczących roli białek regulujących translację w oporności na imatinib w z uwzględnieniem roli makrofagów w modelu ossicles w myszach NSG. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: wytypowanie nowych potencjalnych celów terapeutycznych pozwalających na zniszczenie komórki CML opornych na imatinib

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku poznania mechanizmów oddziaływania niszy szpiku kostnego z komórkami białaczki u ludzi i roli białek regulujących translację w tym procesie

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na zastosowaniu wytypowanych celów terapeutycznych do dalszych prac nad nowymi terapiami \CML opornych na imatinib

Zastąpienie: W proponowanych badaniach nie można zastąpić badań na myszach alternatywnymi metodami badawczymi, które nie wymagają wykorzystania zwierząt w doświadczeniu. Badane zjawisko jest złożone. Z poprzednich badań wynika, potrzeba stosowania modelu badawczego lepiej oddającego naturalne warunki w ludzkim szpiku kostnym w przebiegu białaczki.

Ograniczenie: W doświadczeniach zaplanowano użycie minimalnej liczby zwierząt pozwalającej na uzyskanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników. Zwierzęta pochodzą od uznanego hodowcy z certyfikowanej hodowli i są przez niego dostarczane co gwarantuje dobry stan zdrowia zwierząt, a tym samym większą powtarzalność wyników co ogranicza liczbę zwierząt niezbędnych do przeprowadzenia zaplanowanych doświadczeń.

Doskonalenie: Myszy będą utrzymywane w warunkach zapewniających dobrostan zwierząt. Zaplanowane procedury o umiarkowanym stopniu dotkliwości, zaprojektowano tak aby maksymalnie ograniczyć ból, cierpienie i stres zwierząt. W przypadku zaobserwowania niepożądanych skutków ubocznych zaplanowano wczesne i humanitarne zakończenie procedur. Wszystkie procedury zostaną przeprowadzone przez kompetentny personel z wieloletnim doświadczeniem w pracy ze zwierzętami.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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.