

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Opracowanie metody optymalizacji dawkowania leków przeciwbólowych stosowanych jako terapia skojarzona bólu neuropatycznego z wykorzystaniem metod sztucznej inteligencji”

2. Czas trwania projektu 48 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ból neuropatyczny indukowany chemioterapią, terapia skojarzona bólu, profilaktyka i terapia bólu lekoopornego, oksaliplatyna, leki eksperymentalne

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

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 tego projektu jest poszukiwanie skutecznej terapii bólu neuropatycznego będącego objawem neuropatii wywołanej cytostatykami (ang. *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*; CIPN). CIPN to istotne z klinicznego punktu widzenia polekowe działanie niepożądane niektórych cytostatyków. Ból neuropatyczny – główny objaw CIPN, jest bólem lekoopornym, a stosowana farmakoterapia (zarówno monoterapia, jak i terapia skojarzona) opiera się na fragmentarycznych danych pochodzących od pacjentów leczonych z powodu innych rodzajów bólu neuropatycznego. **Obecnie brak jasno sprecyzowanych, skutecznych algorytmów postępowania profilaktycznego i leczniczego w CIPN**, na co wskazują jednoznacznie dane z dużych prób klinicznych.

Do zmniejszania lekooporności bólu neuropatycznego w CIPN stosuje się leczenie skojarzone za pomocą leków przeciwbólowych; dodatkowo, szansą na skuteczniejszą farmakoterapię tego rodzaju bólu wydają się być leki

„eksperymentalne”, czyli takie, dla których ból towarzyszący CIPN nie jest wskazaniem rejestracyjnym do ich stosowania.

W obecnym projekcie chcemy skoncentrować się na porównaniu aktywności przeciwbólowej 10 leków po podaniu jednorazowym i wielokrotnym (7-dniowym) w dwóch schematach podania: (1) leczniczego i (2) profilaktycznego. Badania prowadzone będą dla tych leków podawanych pojedynczo oraz w skojarzeniu (podanie jednoczesne dwóch leków („lek nr 1”, „lek nr 2”) lub ich podanie sekwencyjnie – z zachowaniem odstępu pomiędzy podaniem obydwu leków – tak, aby badanie progu bólowego u zwierząt wykonać po 4, 6, 12 h od podania leku nr 1).

Badania wykonane zostaną na myszach, u których poprzez podanie oksaliplatyny zaindukowana zostanie CIPN. W ramach zaplanowanych 6-ciu procedur zostanie wyznaczony próg wrażliwości bólowej zwierząt w odpowiedzi na działanie bodźca termicznego (temperatura 2.5 °C) i mechanicznego.

Uzyskane w testach *in vivo* dane posłużą do opracowania nowatorskiej metody optymalizacji podawania leków w monoterapii lub jako terapia skojarzona bólu neuropatycznego w przebiegu CIPN, wykorzystującej modele matematyczne bazujące na metodach sztucznej inteligencji.

Badania mają charakter naukowy, ale mogą mieć również znaczenie dla pacjentów lekoopornych leczonych cytostatykami. Uzyskana w doświadczeniu wiedza pozwoli też na stwierdzenie, jakie mechanizmy działania farmakologicznego mogą mieć istotne znaczenie dla hamowania powstawania neuropatii i dla percepcji bólu występującego w przebiegu CIPN.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*), samce, Krf. Liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w doświadczeniu: 1740 osobników.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Badania behawioralne w tym badania dotyczące wpływu różnych substancji na układ nerwowy stanowią bardzo istotny element farmakologii. Stąd też nie jest możliwe zrezygnowanie z ich prowadzenia, czy zastąpienie ich, zwłaszcza w przypadku nowych związków, co do których istnieje szansa na ich potencjalne wprowadzenie do terapii bólu neuropatycznego – bólu lekoopornego.

W zaplanowanych doświadczeniach w miarę możliwości będzie się dążyć do ograniczania liczby zwierząt używanych w testach behawioralnych; Wykorzystywane zwierzęta (myszy) będą utrzymywane w warunkach

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

odpowiednich dla ich gatunku. Jednopłciowe grupy badawcze (samce) pozwolą na uniknięcie rywalizacji samców o samice oraz zredukowanie ilości zmiennych (takich jak płeć) na możliwy rozrzut otrzymanych wyników. Zastosowanie właściwej diety; zwierzęta będą karmione certyfikowaną paszą bytową; badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób, aby zadawać zwierzętom jak najmniej cierpienia. Przy wykonywaniu badań behawioralnych będzie się postępować zgodnie z przyjętą metodyką testów, z wykorzystaniem sprzętu wysokiej klasy. Każdy z pracowników wykonujących badania behawioralne jest zaznajomiony z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych i ich humanitarnego traktowania.

Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza; zrównoważone środowisko; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

W celu uzyskania wiarygodnie istotnych statystycznie wyników każda z grup doświadczalnych liczyć będzie 12 zwierząt.

Należy podkreślić, że planowane badania dotyczą oceny aktywności przeciwbólowej i wymagają obserwacji całego organizmu, stąd nie można w nich zastosować metody wykluczającej wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli bowiem na poznanie działania badanej substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także oceni wzajemne interakcje między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro*, czy *in silico*.

#### 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.