

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu . Badanie skuteczności terapii łączonej inhibitorami małowcząsteczkowymi białka USP7 oraz przeciwciałami anty-PD1 u myszy z przeszczepem komórek nowotworowych B16F10 lub CT26

2. Czas trwania projektu .13 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) nowotwory, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne

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

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.

Choroby nowotworowe charakteryzują się tym, że są bardzo złożone – posiadają ogromną różnorodność genetyczną, są w stanie rozprzestrzeniać się poza ognisko pierwotne, a nawet nabywają oporności na pewne terapie. Z tego względu coraz bardziej popularne stają się terapie z zastosowaniem co najmniej dwóch leków, których współdziałanie powinno skutkować większym sukcesem w walce z chorobą.

Wśród tych molekularnych celów, mogących być przyszłością terapii nowotworów, znajduje białko Mdm2, negatywny regulator białka p53, nazywanego „strażnikiem” genomu. Dużą rolę w rozwoju nowotworów pełnią również tzw. immunologiczne punkty kontroli, będące regulatorami aktywacji układu immunologicznego. Kluczowe znaczenie mają tutaj dwa układy receptor – ligand: receptory CTLA-4 i PD-1, które obecne są głównie na limfocytach T oraz ich ligandy, odpowiednio białka CD80/CD86 i PD-L1. Immunoterapie zaprojektowane przeciw wspomnianym dwóm immunologicznym punktom kontroli są stosowane w leczeniu wielu typów nowotworów.

Celem projektu jest testowanie skuteczności aktywności terapii łączonej z wykorzystaniem

małocząteczkowego inhibitora białka Mdm2 (RG7388) oraz przeciwciał przeciwko mysiemu PD-1. W proponowanym modelu zwierzęcym myszy szczepu C57BL/6W i BALB/cW zaszczerpione zostaną podskórnie komórkami odpowiednio linii mysiego czerniaka B16F10 i mysiego raka jelita grubego CT26 w celu wykształcenia nowotworów. Następnie, poddane zostaną one leczeniu z zastosowaniem ww. terapeutyków osobno oraz w kombinacji.

Proponowany eksperyment zakłada przetestowanie obiecującej, nowatorskiej formy terapii, mogącej przyczynić się do rozwoju nowoczesnych metod leczenia nowotworów, a przeprowadzenie doświadczeń z wykorzystaniem modelu zwierzęcego pozwoli na weryfikację potencjału terapeutycznego obydwu czynników.

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

80 zwierząt; po 40 zwierząt szczepu C57BL/6W i BALB/cW

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

**Zastąpienie (Replacement):** Testowanie na zwierzętach związków będących potencjalnymi lekami jest konieczne w badaniach nad terapią chorób nowotworowych. Informacje, które otrzymujemy w wyniku przeprowadzenia eksperymentów *in vitro* na hodowlach komórkowych nie są wystarczające, by testowany związek mógł zostać wzięty pod uwagę jako lek dla człowieka i wykorzystany w badaniach klinicznych. Podanie związku myszom pozwala zbadać w układzie żywego organizmu wiele aspektów funkcjonowania potencjalnego terapeutyku, jak na przykład: czy nowy lek dociera do komórek docelowych, a jeśli tak - czy jest w nich aktywny oraz czy nie jest toksyczny lub czy w wyniku jego metabolizmu nie powstaje produkt toksyczny dla organizmu.

**Ograniczenie (Reduction):** Proponowana liczba zwierząt jest najmniejszą przy której jesteśmy w stanie w sposób wiarygodny uzyskać odpowiedź na zadane pytania badawcze. Mysz stanowi najniższy z gatunków zwierząt, który może zostać użyty do sprawdzenia skuteczności proponowanej terapii.

**Udoskonalenie (Refinement):** Zastosowane będą humanitarne punkty końcowe w przypadku zauważenia objawów klinicznych choroby lub zauważeniu objawów dystresu (opis w pkt. 10). Wszystkie myszy utrzymywane będą grupowo, w klatkach spełniających normy w/w Rozporządzenia MRiRW. Zapewnione będzie wzbogacenie środowiska bytowania zwierząt poprzez dostarczenie dodatkowych schronień (tekturowe lub plastikowe rurki lub/i domki) oraz dodatkowego materiału na gniazda. Zwierzęta będą obsługiwane przez doświadczonych pracowników, będą przyzwyczajane do kontaktu z eksperymentatorami i wykonywanych procedur. Pozwoli to znacząco zmniejszyć stres myszy w trakcie doświadczenia.

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

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.