

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Namnażanie ludzkich komórek białaczkowych w myszach z niedoborem odporności oraz ocena skuteczności immunoterapii

2. Czas trwania projektu: od 01-07-2019 do 30-06-2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): ostra białaczka limfoblastyczna, limfocyt B, immunoterapia

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 doświadczenia jest utworzenie banku materiału pierwotnego ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej (OBL), namnożonego w myszach z niedoborem odporności. Uzyskany w ten sposób materiał będzie dalej wykorzystywany do badań *in vitro* oraz *in vivo* nad poszukiwaniem nowych, celowanych terapii OBL. Prawidłowa diagnostyka oraz dobór leczenia źle rokujących podtypów genetycznych OBL są obecnie poważnym problemem klinicznym. Jednym z powodów jest brak dobrych modeli do badań. Linie komórkowe nie odzwierciedlają biologii nowotworu i często nie są odpowiednim modelem do badania wrażliwości na terapię. Wykazano też, że wiele mechanizmów oporności komórek nowotworowych na terapię wynika z oddziaływania nowotworu z mikrośrodowiskiem. Aby uzyskać wiarygodne wyniki, dotyczące wrażliwości komórek nowotworowych na terapię, konieczne jest założenie hodowli w mikrośrodowisku możliwie najbardziej zbliżonym do fizjologicznego. Obecnie uważa się, że

namnażanie komórek pierwotnych OBL jest możliwe tylko z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych – myszy z niedoborem odporności, którym przeszczepia się materiał pobrany od pacjentów. Dopiero w kolejnych etapach, po namnożeniu komórek pierwotnych w szpiku myszy, możliwe będzie założenie hodowli komórek białaczkowych z komórkami stromy *in vitro*. W drugiej części projektu planowane jest również przetestowanie skuteczności nowych chemio-immunoterapii. Nasze badania wstępne przeprowadzone w testach funkcjonalnych *in vitro* wykazały synergistyczne działanie auranofiny z przeciwciałem anti-CD20 –rytuksymabem. W ramach projektu planujemy ocenić skuteczność przeciwnowotworową auranofiny w połączeniu z rytuksymabem w modelu *in vivo*. Wyniki tych badań mogą przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia chorych na OBL. W doświadczeniach zaplanowano bardzo precyzyjne kryteria oceny rozwoju białaczki, w celu minimalizacji stresu i dyskomfortu zwierząt.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, 342

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

1. Zastąpienie

Prawidłowa diagnostyka jak i dobór leczenia źle rokujących podtypów genetycznych ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej są obecnie poważnym problemem klinicznym. Najważniejszą przyczyną jest oporność tych podtypów na obecnie stosowane schematy terapeutyczne oraz brak dobrych modeli do badania wrażliwości na nowe leki. Modele unieśmiertelnionych linii komórkowych słabo odzwierciedlają odpowiedź pacjentów na leczenie, ze względu na brak mikrośrodowiska szpiku, które stymuluje proliferację komórek białaczkowych i często przyczynia się do lekooporności. Z drugiej strony, komórki pierwotne pobrane od pacjentów OBL, pozbawione mikrośrodowiska szpiku, nie są zdolne do proliferacji i ulegają apoptozie. Natomiast komórki nowotworowe pobrane od pacjentów OBL i podane dożylnie do myszy z niedoborem odporności są zdolne do szybkiej ekspansji. Obecnie uważa się, że przeszczep

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

ksenogeniczny pierwotnych komórek OBL do myszy z niedoborem odporności jest najbardziej wiarygodnym modelem do badania biologii nowotworów i testowania nowych terapii. Badania prowadzone w ostatnich kilku latach wykazały, że ludzkie komórki pierwotne OBL wszczepione myszom z niedoborami odporności, zdolne są do proliferacji oraz zachowują heterogenność klonalną zbliżoną do wyjściowej populacji komórek (Pal et al. Leukemia. 2016).

2. Redukcja liczby wykorzystanych zwierząt

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Bazując na doświadczeniu oraz dostępnej literaturze do ustalenia wielkości grup zastosowano odpowiednie narzędzia statystyczne. Liczebność grup została tak zaplanowana aby przy jak najmniejszej liczbie zwierząt uzyskać istotne statystycznie a więc wiarygodne wyniki.

3. Udoskonalenie

Wszystkie procedury w przedstawionym projekcie zostały zaplanowane tak aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt. Objawy przyżyciowe, monitorowane codziennie w czasie eksperymentu (waga, zachowanie, ogólny stan) będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania choroby.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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