

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Opracowanie modeli heteroprzeszczepów układu krwiotwórczego i chłonnego u myszy na potrzeby badań przedklinicznych nowych leków przeciwnowotworowych.

2. Czas trwania projektu 31.05.2017r. – 31.05.2022r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) onkologia, PDX, badania przedkliniczne

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.

Badania przedkliniczne z użyciem zwierzęcych modeli choroby nowotworowej są zasadniczym etapem strategii opracowywania nowych leków onkologicznych. Pełnią ważną rolę w badaniach nad molekularnymi mechanizmami karcynogenezy; stanowią ostateczny etap selekcji czynników o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym; ułatwiają opracowanie optymalnych strategii postępowania w skojarzonym leczeniu przeciwnowotworowym oraz poszukiwanie predykcyjnych biomarkerów skuteczności leczenia.

Myszy laboratoryjne, ze względu na ich dobrze poznany genom, dostępność jednorodnych wsobnych szczepów oraz możliwość wprowadzania w ich organizmach modyfikacji genetycznych, są powszechnie wykorzystywane w analizach wstępnych oraz jako ostateczny etap selekcji nowych leków. Za najlepiej naśladujące wzrost nowotworu u człowieka, uznaje się obecnie mysie modele wykorzystujące heteroprzeszczepy, czyli ludzkie hodowane *in vitro* linie komórkowe lub tkanki nowotworowe pochodzące bezpośrednio od pacjentów (PDX – ang. patient-derived xenograft). Te drugie charakteryzują się znacznie wyższą heterogenicznością oraz brakiem uprzedniego przystosowania do wzrostu w warunkach *in vitro*, zatem wierniej naśladują nowotwór obecny w organizmie ludzkim. Wyniki badań przedklinicznych wykonywanych na tych modelach mogą trafniej przewidywać skuteczność leku w późniejszych badaniach klinicznych. W przypadku terapii celowanych, stworzenie modelu PDX odpowiadającego podtypowi molekularnemu nowotworu, przeciwko któremu lek jest opracowywany, stanowi krytyczny warunek skuteczności i powodzenia badań klinicznych. Ponad to, aby uzyskać mikrośrodowisko jak najbardziej zbliżone do wyjściowego, w ostatnich latach pojawiły się badania wykorzystujące zwierzęta (myszy) humanizowane. Ich szczątkowy układ

odpornościowy jest zastępowany przez komórki zdrowego ludzkiego układu odpornościowego lub nowotworowe komórki hematopoezy. Wykorzystanie takich nieprawidłowych komórek daje możliwość tworzenia modeli chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. Największe wyzwanie, przy jednoczesnym wysokim zapotrzebowaniu, stanowi obecnie utworzenie stabilnego modelu białaczek i/lub chłoniaków. Przez lata tworzone były modele zwierząt transgenicznych, które naśladowały jedynie objawy choroby, nie będąc jej pełnym odzwierciedleniem. Unikalne cechy szczepu NSG umożliwiają wykonanie u nich przeszczepu zmienionych nowotworowo ludzkich komórek hemato- i limfopoezy, a tym samym utworzenie najlepszego dostępnego obecnie modelu tych typów nowotworów. Celem naszego projektu jest stworzenie stabilnych modeli opierających się na heteroprzeszczepach komórek pochodzących bezpośrednio od pacjentów w celu wykorzystania ich na potrzeby badań przedklinicznych nad nowymi lekami przeciwnowotworowymi. Każdy heteroprzeszczep, pomimo, że jest klasyfikowany jako jeden typ nowotworu, różni się pod względem genetycznym, a co za tym idzie fenotypowym. Istnieje zatem potrzeba stworzenia jak największego, pierwszego w Polsce, banku unikatowych nowotworów dla chorych z naszego kraju. Bank taki, poza wykorzystaniem w badaniach przedklinicznych, może pozwolić na dobór terapii zindywidualizowanej.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (<i>Mus musculus</i>) 500 szt.
--

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Wszystkie procedury są zgodnie z zaleceniami Krajowej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach pt. „Badania onkologiczne w modelach mysich”.

Zastosowane będą tzw. humanitarne punkty końcowe w przypadku zauważenia objawów klinicznych choroby (w spadku masy ciała >15%, wystąpienia <60% specyficznych komórek w krwi obwodowej myszy, zmierzwienie okrywy włosowej, wygięcie kręgosłupa, utrudnienia w poruszaniu się) lub zauważeniu objawów dystresu (zgodnie z procedurą wewnętrzną pt. „Obserwacja myszy w długotrwałych doświadczeniach do końca życia zwierzęcia. Przeznaczanie myszy do eutanazji i przeprowadzenia nekropsji”)

Wszystkie myszy utrzymywane będą w warunkach minimalizujących ryzyko infekcji, czyli w klatkach indywidualnie wentylowanych lub izolatorach. Zapewnione będzie wzbogacenie środowiska bytowania zwierząt poprzez dostarczenie dodatkowych schronień (tekturowe 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. Zwierzęta będą znajdowały się w warunkach zgodnych z obowiązującymi przepisami (Rozporządzenie MRiRW z dnia 16.12.2016r.). Przez cały czas eksperymentu wszystkie osobniki będą pod stałą opieką lekarsko-weterynaryjną.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO; PUBMED; Google Scholar; ScienceDirect; Web of Science (JCR);

Wykorzystałam słowa kluczowe: cancer/mice/xenograft/mouse models/immunodeficient mice/oncology/blood cancer/NSG

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że: Myszy stanowią najniższy z gatunków zwierząt, które mogą być użyte do osiągnięcia tego celu. Nie znalazłam informacji, o żadnym już istniejącym w Polsce banku heteroprzeszczepów nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego.

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