

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: OCENA WSPÓŁDZIAŁANIA INSULINY I CHEMIOTERAPEUTYKÓW W MYSIM MODELU RAKA JELITA GRUBEGO

2.Czas trwania projektu 21.05.2018 – 30.09. 2018

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): insulin, chemotherapy, combination therapy, allograft models, 5-fluorouracil, irinotecan

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.

Badania *in vitro* wykazały, iż insulina wzmaga kilkukrotnie wrażliwość komórek raka jelita grubego Caco-2 i SW480 na powszechnie stosowane chemioterapeutyki: 5-fluorouracyl i irynotekan. Badania te wskazują również, że największą wrażliwość komórek raka jelita grubego linii Caco-2 oraz SW480 na zastosowane chemioterapeutyki obserwuje się po wcześniejszej 8 godzinnej inkubacji z insuliną w stężeniu 100 µg/ml. Na podstawie przeprowadzonych badań *in vitro* efekt ten jest zauważalny w przypadku 5-FU zarówno w najwyższym jak i w przypadku irynotekanu. Celem badań objętych niniejszym wnioskiem jest potwierdzenie uzyskanych wyników *in vitro* w badaniach *in vivo* na mysim modelu raka jelita grubego. Aktywność przeciwnowotworowa powszechnie stosowanych chemioterapeutyków (5-fluorouracyl oraz irynotekan) w terapii leczenia pacjentów z

rakiem jelita grubego oraz w skojarzeniu z insuliną będzie badana w myszach szczepu C57BL/6 z przeszczepionymi podskórnie mysimi komórkami nowotworowymi (allograft) jelita grubego linii MC38.

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

80 myszy (samic) szczepu wsobnego C57BL/6

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

Badania w modelach zwierzęcych są konieczne do przeprowadzenia w celu oszacowania wydajności hamowania wzrostu guzów nowotworowych przez badane chemioterapeutyki oraz insulinę w monoterapii i w kombinacji, czego żaden test *in vitro* nie jest w stanie zastąpić. Niemniej badania te będą prowadzone w oparciu o zasady 3R.

Przygotowując projekt badawczy zapoznano się z materiałami wiodących firm komercyjnie oferujących modele allograftów w immuno-onkologii takich jak Proquinase, Covance, CrownBio, Oncodesign. Analizie zostało poddane także piśmiennictwo dotyczące zastosowania chemioterapeutyków w kombinacji z insuliną (przykładowe słowa kluczowe: insulin, chemotherapy, combination therapy, allograft models, 5-fluorouracil, irinotecan). Zarówno dane piśmiennicze (Ayre, Bellon, and Jr 2000, Dignam et al. 2006, Warshamana-Greene et al. 2005), bazy danych: PubMed, Google Scholar, Science Direct, Web of Science) sugerują, że terapią skojarzoną z insuliną zainteresowanych będzie wielu pacjentów. Projekt Zakładu Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ma na celu opracowanie nowych koniugatów – chemioterapeutyku z insuliną, które podlegają wielostopniowej selekcji w testach *in vitro* (zasada zastąpienia i ograniczenia) przed dopuszczeniem ich do badań *in vivo* w modelach allograftowych.

Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń *in vivo* oraz stosowane metody statystyczne pozwalają stwierdzić, że przewidziane minimalne liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę są wystarczające do wiarygodnego oszacowania skuteczności stosowanej terapii (zasada ograniczenia i udoskonalenia). Bazując na danych uzyskanych z przeprowadzonych badań, można będzie dokonać wiarygodnej oceny skuteczności preparatów oraz metody ich uzyskania.

W planowanych doświadczeniach typu allograft, oprócz zaszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowany będzie wyłącznie wzrost guzów i kondycja zwierząt, bez konieczności przyżyciowego

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

pobierania próbek. Na zakończenie eksperymentu, przewidziano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań (zasada udoskonalenia).

Myszy wykorzystywane do zaplanowanych doświadczeń utrzymywane będą w warunkach zapewniających dobrostan zwierząt. Badania będą prowadzone przez doświadczonych osoby, co pozwoli na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy bólem (zasada udoskonalenia). Zaplanowane procedury zaprojektowano tak, by ograniczyć ból, cierpienie i dystres wykorzystywanych zwierząt. W przypadku zaobserwowania znacznego pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Także myszy z wyraźnym guzem nowotworowym (powyżej 2000 mm<sup>3</sup>) poddane zostaną eutanazji.

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.