

REZUMATUL CU CARACTER NONTEHNIC AL PROIECTULUI

Titlul proiectului	Sprrijinirea unei echipe de tineri cercetători în crearea unui program independent de cercetare bazat pe utilizarea protocolul Sleeping Beauty în vederea dezvoltării celulelor de tip CAR T
Durata proiectului (în luni)	24
Cuvinte-cheie (maximum 5) <sup>(1)</sup>	celule CAR-T, limfom, lenalidomidă
Scopul proiectului <sup>(2)</sup> (puteți alege mai multe răspunsuri)	- <b><u>Cercetare translatională și aplicată</u></b> <sup>(3)</sup>  - <b>Testări ale toxicității și alte testări ale siguranței, inclusiv farmacologie</b>
Obiectivele și beneficiile preconizate ale proiectului	
Descrieți obiectivele proiectului (de exemplu, abordând anumite necunoscute științifice sau anumite necesități științifice sau clinice).	Proiectul de tinere echipe are ca și scop generarea unui model de celule CAR-T folosite ca alternativă la produsele aflate în momentul de față pe piață și demonstrarea eficacității și profilului de siguranță a acestor celule. Pentru aceasta va fi necesar ca protocoalele necesare să fie optimizate și ca un număr de cercetători să se specializeze în direcția generării acestor celule.
Care sunt potențialele beneficii care ar putea rezulta în urma acestui proiect? Explicați modul în care știința ar putea avansa, iar oamenii, animalele sau mediul pot beneficia, în ultimă instanță, de proiect. Acolo unde este cazul, diferențiați între beneficiile pe termen scurt (pe durata proiectului) și beneficiile pe termen lung (care se pot acumula după încheierea proiectului).	Prezentul proiect poate contibui semnificativ la modul în care pacienții din România cu boli hematologice de linie B refractare la alte linii de terapie pot fi abordați. Aceasta va fi realizată prin implementarea unei alternative la produsele CAR-T comerciale care prezintă costuri ridicate. Astfel, o variantă in-house de celule CAR-T vor crește accesibilitatea acestor pacienți la celule CAR-T și vor putea reprezenta alternative terapeutice în cazuri cu prognostic rezervat. Pe termen scurt (durata proiectului) se urmărește generarea acestui produs alternativ de celule CAR-t și formarea infrastructurii necesare acestei generări. Pe termen lung se urmărește implementarea acestui produs alternativ în practica clinică cu îmbunătățirea supraviețuirii pacienților hematologici.
Prejudiciile preconizate	Animalelor li se va induce o ușoară anestezie pe durata procedurilor, acestea revenind la statusul fiziologic normal după 10-15 minute de la realizarea procedurilor.
În ce proceduri vor fi utilizate animalele în mod obișnuit (de exemplu, injecții, intervenții chirurgicale)? Indicați numărul și durata acestor proceduri.	Proceduri invazive: transplantarea celulelor de limfom non-hodgkin de linie B. Procedura se va efectua sub anestezie locală (lidocaina spray). După finalizarea procedurii animalul va fi monitorizat timp de 24h, iar starea de sănătate va fi verificată periodic pe tot parcursul experimentului. Toate aceste proceduri sunt moderate ca și severitate și se vor realiza sub anestezic local.
Care sunt impacturile/efectele adverse preconizate asupra animalelor, cum ar fi durerea, pierderea în greutate, inactivitatea/mobilitatea redusă, stresul, comportamentul anormal și durata acestor efecte?	Procedurile propuse sunt moderate ca și severitate și vor fi realizate după administrarea de anestezic local. De asemenea acestea nu interferează cu greutatea sau inactivitatea/mobilitatea animalelor. Cu toate acestea, manipularea frecventă a animalelor de experiență poate cauza un stres suplimentar ce ar putea conduce la modificarea comportamentului. În cazul în care severitatea efectelor secundare va fi incompatibilă cu viața sau dacă acestea pot debilita

	animalul intr-un mod drastic, acesta va fi eutanasiat prin supradozaj cu un cocktail de xilazina 2% cu ketamina 10%.					
Care sunt speciile și numărul de animale care urmează să fie utilizate? Care sunt nivelurile de severitate preconizate și numărul de animale din fiecare categorie de severitate (per specie)?	Specia <sup>(4)</sup>	Numărul total estimat	Numărul estimat în funcție de severitate			
			Fără recuperare	Superficială	Moderată	Severă
	<i>Mus musculus</i> (Șoareci atimici nuzi)	50			50	
Ce se va întâmpla cu animalele aflate în viață la finalul procedurii? <sup>(5) (6)</sup>	Numărul estimat care urmează a fi reutilizat	Numărul estimat care urmează a fi returnat într-un habitat/sistem de creștere	Numărul estimat care urmează a fi relocalate			
	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul			
Vă rugăm să furnizați motive pentru situația planificată a animalelor după procedură.	După relizarea procedurilor, toate animalele vor fi sacrificate, fiind nevoie de de colectarea probelor de țesut tip grefă, dar și a organelor (ficat, plămâni, splină, femur, creier) pentru a evalua posibile situsuri afectate de terapia cu celule CAR-T, dar infiltrarea cu celule limfomatoase.					
Punerea în aplicare a principiului înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii						
1. Înlocuirea	Utilizarea animalelor de laborator in prezentului proiect a fost intr-o oarecare masură înlocuită cu studii <i>in vitro</i> și studii de analiză date (bioinformatică), reducând astfel într-o mare măsură utilizarea animalelor in procedurile experimentale. Totusi, înlocuirea în totalitate a utilizării acestor animale nu a fost posibilă.					
2. Reducerea	Numărul de animale folosite în prezentul experiment a fost redus prin utilizarea unor calcule statistice care au relevat numărul minim de animale necesar per grup astfel încat studiul sa nu își piardă semnificația statistică.					
Explicați modul în care a fost stabilit numărul de animale pentru acest proiect. Descrieți măsurile luate pentru a reduce numărul de animale care urmează să fie utilizate și principiile folosite pentru elaborarea de						

<p>studii. După caz, descrieți practicile care vor fi folosite în cadrul proiectului de reducere la minimum a numărului de animale utilizate în conformitate cu obiectivele științifice. Aceste practici pot include, de exemplu, studii-pilot, modelare pe calculator, utilizare în comun de țesuturi și reutilizare.</p>				
<p>3. Îmbunătățirea</p> <p>Dați exemple de măsuri specifice (de exemplu, monitorizare sporită, asistență postoperatorie, gestionarea durerii, dresarea animalelor) care urmează să fie luate, în legătură cu procedurile, pentru a reduce la minimum costurile bunăstării (prejudiciile aduse) animalelor. Descrieți mecanismele de preluare a noilor tehnici de îmbunătățire pe durata de viață a proiectului.</p>	<p>Animalele sunt crescute și utilizate într-o Biobaza autorizată de ANSVSA. Acestea vor beneficia de un spațiu de cazare optim/cap de animal cu îmbunătățiri de mediu („environmental enrichment”). De asemenea, procedurile dureroase vor fi realizate sub analgezie, iar recuperarea animalelor va fi monitorizată zilnic. După realizarea procedurilor sus menționate, animalele vor fi eutanasiate conform normelor legale.</p>			
<p>Explicați alegerea speciilor și stadiile de dezvoltare aferente.</p>	<p>Specia aleasă va fi utilizată datorită faptului că este ușor de manipulat, datorită background-ului genetic și a fenotipului imunocompromis ce permite grefarea de celule tumorale umane.</p>			
<p>Proiectele selectate pentru evaluarea retroactivă<sup>(7)</sup></p>	<p>Termen-limită</p>	<p>Conține proceduri severe</p>	<p>Utilizează primat nonumane</p>	<p>Alt motiv</p>
	<p>Nu este cazul</p>	<p>Nu este cazul</p>	<p>Nu este cazul</p>	<p>Nu este cazul</p>
<p>(1) Inclusiv condițiile științifice care pot conține mai mult de 5 cuvinte, cu excepția speciilor și a scopurilor înscrise în altă parte în document.</p> <p>(2) De furnizat printr-un meniu derulant.</p> <p>(3) Lista scopurilor în conformitate cu categoriile și subcategoriile de raportare statistică anuală.</p> <p>(4) Specii în funcție de categoriile de raportare statistică anuală, cu o opțiune suplimentară de «mamifer nespecificat» pentru a păstra anonimatul în cazuri excepționale.</p> <p>(5) Speciile care urmează să fie preluate din răspunsul la întrebarea anterioară, corespunzătoare categoriei relevante (proporții).</p> <p>(6) Sunt posibile mai multe opțiuni pentru fiecare specie în parte.</p> <p>(7) Puteți alege mai multe răspunsuri."</p>				