

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Wstępne badanie toksyczności pochodnych COSANU

2. Czas trwania projektu 21.09.2020 – 31.12.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) klastery boru, metalokarborany, COSAN, aktywność przeciwnowotworowa

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 projektu jest wstępne zbadanie toksyczności cząsteczek hybrydowych – pochodnych metalokarboranu o akronimie COSAN i wzorze sumarycznym  $[3,3'\text{-Co}(1,2\text{-B}_9\text{C}_2\text{H}_{11})_2]$ . Metalokarborany są związkami o strukturze przestrzennej przypominającej klatkę, zbudowanymi z atomów boru, wodoru, węgla oraz zawierające dodatkowo związany jon metalu. Hybrydowe pochodne COSANU (zawierające podstawniki organiczne) stanowią potencjalną grupę przyszłych substancji terapeutycznych, które w zależności od rodzaju podstawnika organicznego oraz jego lokalizacji w strukturze klastra mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu infekcji wirusowych, bakteryjnych oraz chorób nowotworowych. Przedmiotem badań są pochodne COSANU chemicznie zmodyfikowanego w pozycjach B8 oraz B8'. Do badań wybrano 3 spośród zsyntezowanych i przetestowanych *in vitro* pochodnych, których właściwości biologiczne wydają się najbardziej obiecujące pod kątem terapeutycznym. Zaplanowane badanie stanowi I etap projektu mającego na celu ocenę biologicznej aktywności pochodnych COSANU pod kątem ich potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej.

Zostanie przeprowadzone w oparciu o normę badania toksyczności ostrej OECD Test425, z modyfikacjami pozwalającymi na poprawę dobrostanu zwierząt, przy jednoczesnej realizacji postawionych celów badania. Na podstawie uzyskanych rezultatów zaplanowane zostaną kolejne etapy badawcze projektu. Szkody jakie proponowane badania mogą wywołać u zwierząt to objawy wynikające z toksyczności związków. Stan zwierząt będzie stale monitorowany, a w przypadku wystąpienia klinicznych objawów toksyczności zwierzęta zostaną poddane wcześniejszej eutanazji. Przedmiotowe badania mogą przyczynić się do odkrycia nowych substancji aktywnych biologicznie oraz innowacyjnych leków w niedalekiej przyszłości. W szerszym aspekcie badanie dostarczy nowej wiedzy na temat właściwości pochodnych COSANU co ma istotne znaczenie dla projektowania nowego typu związków o potencjale chemoterapeutycznym.

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

27 samic myszy szczepu Balb/c

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

### **Zasada zastąpienia**

Badania in vivo zostały poprzedzone badaniami in vitro, na podstawie których wybrano związki o najciekawszej aktywności, a także wskazano jej potencjalny mechanizm komórkowy. Dla wyselekcjonowanych związków docelowo określona ma zostać ich potencjalna aktywność przeciwnowotworowa. Nie istnieje możliwość oceny dokładnego wpływu związków na wzrost, rozwój i proces przerzutowania nowotworów bez udziału zwierząt. Zarówno proces wzrostu guzów pierwotnych, a następnie rozwój przerzutów jest wypadkową wzajemnego oddziaływania szeregu komórek organizmu (makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłónka) tworzącego tzw. niszę dla rozwoju nowotworu. Tak skomplikowanego układu biologicznego nie można odtworzyć in vitro. Z kolei, dla określenia bezpiecznej dawki, jaką można zastosować w doświadczeniach terapeutycznych niezbędne jest określenie toksyczności badanych związków.

### **Zasada udoskonalenia**

Wszystkie procedury zaplanowano tak, aby zminimalizować dysrtes i cierpienie zwierząt. Protokół badania toksyczności ostrej zmodyfikowano tak, aby nie dopuścić do podawania danej dawki letalnej lub toksycznej więcej niż jednemu zwierzęciu. Zastosowano zasadę 1 dawka – 1 zwierzę. Jedynie najwyższa dobrze tolerowana dawka zostanie podana łącznie trzem osobnikom w celu jej potwierdzenia. Przewidziano 14-dniową obserwację zwierząt w celu stwierdzenia lub wykluczenia opóźnionych efektów toksycznych. Informacje te będą miały istotny wpływ na planowanie kolejnych etapów badań (ocenę toksyczności podostrej czy planowanie schematu podań w eksperymencie terapeutycznym). Zaplanowano pobranie i analizę morfologiczną krwi oraz

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

makroskopową ocenę narządów wewnętrznych tak, aby uzyskać możliwie szeroki obraz potencjalnej toksyczności badanych związków. Wszystkie czynności wykonane zostaną przez doświadczony zespół badaczy. Stan zdrowia zwierząt będzie codziennie monitorowany, a w przypadku stwierdzenia klinicznych objawów toksyczności, zwierzęta poddane zostaną wcześniejszej eutanazji. Zwierzęta w trakcie doświadczenia przebywać będą w warunkach odpowiednich dla tego gatunku, środowisko zostanie wzbogacone o materiały gniazdowe oraz domki czy tunele. Okres odizolowania zwierząt skrócono do minimum poprzez znakowanie i łączenie zwierząt otrzymujących różne dawki preparatów.

#### **Zasada ograniczenia**

Liczebność zwierząt została zredukowana do minimum. Zastosowano zasadę 1 dawka – 1 zwierzę. Jedynie najwyższa dobrze tolerowana dawka w celu weryfikacji zostanie podana łącznie trzem osobnikom. Zaplanowana w doświadczeniu łączna liczba zwierząt może okazać się mniejsza w przypadku stwierdzenia toksyczności badanych związków w dawkach niższych niż maksymalna zaplanowana.

#### 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.