

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Nowe pochodne kwasu usninowego jako leki antynowotworowe**

2. Czas trwania projektu **36 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ***kwas usninowy, rak piersi, rak szyjki macicy, toksykologia***

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.

Liczba zachorowań na nowotwory w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła ponad dwukrotnie i stanowią one drugą przyczynę zgonów w Polsce. Na taki stan rzeczy składa się bardzo wiele czynników zarówno behawioralnych (zła dieta, brak aktywności fizycznej, używki) jak i genetycznych. Dodatkowo olbrzymi problem stanowi powszechne występowanie oporności na leki przeciwnowotworowe. Wdrożone leczenie powinno indukować niszczenie zmienionych nowotworowo komórek przy jednoczesnym minimalnym wpływie na komórki zdrowe (ograniczone skutki uboczne).

Jedną z substancji, intensywnie badanych jako czynnik chemoterapeutyczny jest wyizolowany z porostów kwas usninowy (UA). Związek ten wykazuje bardzo silne działanie antynowotworowe, niestety stosowany w wysokich dawkach jest hepatotoksyczny, a molekularny mechanizm jego działania nie został jeszcze w pełni poznany.

Głównym celem naukowym proponowanego projektu jest określenie toksyczności oraz potencjału terapeutycznego 3 pochodnych kwasu usninowego (pUA), które dzięki wprowadzonym modyfikacjom chemicznym w doświadczeniach *in vitro* wykazały silniejsze działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych przy jednoczesnym minimalnym wpływie na komórki zdrowe.

Doświadczenia *in vivo* planowane są w następujących etapach:

1. Określenie stopnia toksyczności oraz wyznaczenia MTD (Maksymalnej Tolerowanej Dawki) dla 3 pochodnych kwasu usninowego (pUA) z wykorzystaniem myszy szczepu BALB/c
2. Określenie czy wybrane pUA stosowane długotrwale w wysokich dawkach będą powodowały wystąpienie nadwrażliwości-HDR (ang. *Hypersensitivity Drug Reaction*) czyli aktywacji układu odpornościowego względem podawanego terapeutycznego. Doświadczenia przeprowadzone zostaną z wykorzystaniem myszy szczepu BALB/c.
3. Określenie potencjału terapeutycznego 3 pUA wobec ksenoprzeszczepów pochodzenia ludzkiego (rak szyjki macicy oraz piersi) z wykorzystaniem myszy NUDE o upośledzonej odporności (Crl:Nu-Foxn1nu), którym zostaną wszczepione ludzkie komórki nowotworowe HeLa i MCF-7. Skuteczność działania badanych związków zostanie określony poprzez ocenę ich wpływu na zahamowanie wzrostu guzów nowotworowych.

Przewidujemy, że dzięki wprowadzonym modyfikacjom chemicznym badane pochodne pUA będą nietoksyczne i bezpieczne przy długoterminowym stosowaniu. Ponadto będą wykazywały silne działanie chemoterapeutyczne wobec ludzkiego nowotworu szyjki macicy i piersi. Wszystkie uzyskane wyniki przyczynią się do wytypowania bezpiecznych i skutecznych dawek proponowanych pUA do szerszych badań przedklinicznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W pierwszym i drugim etapie projektu wykorzystanych zostanie 107 myszy albinotycznego szczepu wosbnego BALB/c. W trzecim etapie projektu, w którym ocenie będzie podlegał potencjał terapeutyczny pUA wobec ksenoprzeszczepów pochodzenia ludzkiego wykorzystane zostaną 264 samice myszy atymiczne NUDE Crl:NU(NCr)-*Foxn1*^{nu}.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Liczba zwierząt planowana do wykorzystania w doświadczeniach toksykologicznych oraz z zastosowaniem ksenograftów w ramach proponowanego projektu została ograniczona do minimalnej, która pozwala na uzyskanie istotności statystycznej otrzymanych wyników. Wstępne testy cytotoksyczności pochodnych kwasu usninowego (pUA) oraz ich skuteczności jako czynników chemoprewencyjnych zostały przeprowadzone z wykorzystaniem hodowli *in vitro* ludzkich komórek nowotworowych linii HeLa (rak szyjki macicy) i MCF-7 (nowotwór piersi). Na podstawie tych wyników wybrane zostały jedynie te związki, które cechuje największy potencjał terapeutyczny. Nie jest możliwe całkowite zastąpienie zwierząt doświadczalnych w tego typu badaniach, gdyż jedyną dostępną alternatywę stanowią badania kliniczne i ocena skuteczności proponowanej terapii wobec osób chorych.

Liczba planowanych zwierząt wykorzystanych we wszystkich etapach projektu przedstawiona została jako maksymalna. Liczba zwierząt ulegnie zmniejszeniu, w przypadku wykazania efektu toksycznego, lub wystąpienia nadwrażliwości na badane związki, a zaplanowane eksperymenty zostaną poddane hierarchizacji ważności kolejnych etapów, tak by zminimalizować liczbę myszy biorących udział w eksperymencie. Szacowana liczba zwierząt została dobrana w taki sposób, aby zredukować ją maksymalnie przy jednoczesnym uzyskaniu miarodajności statystycznej wyników dla każdej z grup badanych i kontrolnych.

Wszystkie procedury zostały dobrane z myślą o dobrostanie zwierząt, a doświadczenia zaprojektowane w taki sposób aby maksymalnie ograniczyć ich cierpienie i stres.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.