

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Skojarzona terapia przeciwnowotworowa z zastosowaniem paklitakselu oraz C1305 – dwóch związków hamujących polimeryzację tubuliny w oparciu o odmienne mechanizmy działania*

2. Czas trwania projektu 1 marca 2020-31 marca 2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) triazoloakrydyny, C-1305, paklitaksel, terapia skojarzona, tubulina,

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.

Strategie terapeutyczne w leczeniu choroby nowotworowej opierają się często na zastosowaniu skojarzenia dwóch lub więcej terapeutyków w celu maksymalizacji efektu leczniczego bez nasilania toksyczności dla zdrowych tkanek i narządów. W ramach wielośrodkowego projektu grantowego, nasi partnerzy przeprowadzili szeroko zakrojone badania mechanizmu działania cząsteczki o kryptonimie C-1305 wykorzystując m.in. sekwencjonowanie genomu komórek raka płuca i okrężnicy poddanych działaniu tego związku. Dowiedli oni, iż związek ten, oprócz poznanego dotąd mechanizmu działania, jako inhibitora topoizomerazy II, jest także skutecznym czynnikiem zaburzającym proces polimeryzacji tubuliny. Przy czym mechanizm jego działania w tym zakresie jest inny, niż ten obserwowany dla znanego leku przeciwnowotworowego, paklitakselu. Ich dalsze badania *in vitro* pokazały, że paklitaksel i C-1305 zastosowane razem synergistycznie hamują proliferację komórek i wpływają na inne oceniane w komórce parametry. Wobec tego, kontynuując obiecujące dane z badań *in vitro*, w niniejszym projekcie chcemy sprawdzić skuteczność terapeutyczną skojarzonego podawania paklitakselu łącznie z C-1305 w modelu ludzkiego raka płuca A549 i ludzkiego raka okrężnicy HCT116.

W tym celu w I etapie wykonamy analizę toksyczności takiego skojarzenia (procedura 1), a następnie (II etap), w wybranych, nietoksycznych dawkach zastosujemy te związki u myszy obciążonych podskórnymi komórkami A549 i HCT116 (procedura 2-5). Związki podawane będą myszom dootrzewnowo, 5 razy w tygodniu przez 3 tygodnie (C-1305) lub 1x w tygodniu przez 3 tygodnie (paklitaksel).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy poddano analizie dane literaturowe, wykorzystując bazy danych: __PUBMED; __ScienceDirect; __Web of Science (JCR) (wykorzystane słowa kluczowe: anticancer agent, C-1305, paklitaxel, taxol, tubulin, microtubule, combined treatment, lung cancer, colon cancer), stwierdzając, iż zaproponowane w projekcie podejście polegające na łącznym zastosowaniu unikatowego związku zaburzającego polimaryzację tubuliny, jakim jest C-1305 łącznie z paklitaksem nie było dotąd badane w modelach zwierzęcych. Badania planowane w tym projekcie zostały oparte o nieopublikowane jeszcze (wysłane do recenzji) dane dotyczące odkrycia nowego mechanizmu działania związku C-1305. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że dzięki mechanizmowi działania C-1305 polegającemu na wiązaniu się z tubuliną w innym miejscu niż paklitaksel można uzyskać synergistyczny efekt przeciwnowotworowy tych dwóch związków umożliwiający obniżenie dawki, a co za tym idzie – efektów ubocznych. Szeroki panel badań *in vitro*, który został przeprowadzony dotąd w celu analizy molekularnych mechanizmów działania tego związku umożliwia wykorzystanie mniejszej liczby zwierząt w dalszych badaniach (zasada zastąpienia). Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku potencjału tego typu strategii w terapii onkologicznej.

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 terapeutycznej łącznego zastosowania obu związków.

W planowanych doświadczeniach, oprócz wszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowany będzie wzrost guzów, angiogeneza i kondycja zwierząt, bez konieczności przyżyciowego 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 (stały dostęp do wody i paszy oraz urozmaicone środowisko chroniące przed nudą). Badania będą prowadzone przez doświadczonych osoby, co pozwoli na przeprowadzenie badań w ograniczonym do minimum stresie czy bólu (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 mm³) poddane zostaną eutanazji.

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.