

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Zbadanie aktywności przeciwnowotworowej nowych pochodnych salinomycyny*

2. Czas trwania projektu 15.06.2020 – 15.06.2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): salinomycyna, jonofory, MTD, aktywność przeciwnowotworowa

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **B**

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 uzyskanie nowej substancji o wysokim potencjale terapeutycznym w leczeniu onkologicznym, będącej pochodną związku salinomycyny. W leczeniu przeciwnowotworowym stałym problemem jest uodparnianie się komórek rakowych na kolejne leki, wznowienie choroby i przerzutowanie. Jednym z powodów, dla którego nowotwory są tak trudne do zwalczenia, jest nabywanie przez nie oporności wielolekowej, jak również oporność na leczenie standardową chemioterapią tzw. macierzystych komórek nowotworowych, które uważa się, że są właśnie odpowiedzialne za wznowienie choroby nowotworowej. Wspomniana salinomycyna, związek naturalnego pochodzenia, okazała się być substancją, która wykazuje m.in. zdolność do przełamывania lekooporności, eliminowania komórek macierzystych. W realizowanym projekcie spodziewamy się, że nowo otrzymany związek będzie cechował się wysoką aktywnością przeciwo proliferacyjną wobec wybranych typów komórek nowotworowych z zachowaniem wyraźnej selektywności wobec komórek rakowych, a więc pozwalał na znacznie skuteczniejszą terapię przeciwnowotworową w porównaniu do

obecnie stosowanej chemioterapii. Planowane doświadczenia opieramy na dotychczasowych wynikach badań dostępnych w piśmiennictwie nad naturalną salinomycyną, która wykazuje unikalne właściwości wobec różnego rodzaju nowotworów, w tym komórek lekoopornych, bądź tzw. nowotworowych komórek macierzystych, a także na własnych pracach eksperymentalnych dotyczących otrzymywania nowych pochodnych salinomycyny, gdzie udało się wykazać, że wybrane pochodne tego związku w testach *in vitro* okazywały się być skuteczniejsze w hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych, a jednocześnie być bardziej selektywne w porównaniu do związku macierzystego.

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

Planowany do wykorzystania gatunek zwierząt: mysz

Liczba zwierząt: 150 myszy szczepu Balb/c oraz 32 myszy szczepu SCID.

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

Przygotowując projekt badawczy poddano analizie dane literaturowe, stwierdzając, iż zaproponowane w projekcie podejście do otrzymywania nowych pochodnych salinomycyny o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej i wysokiej selektywności może mieć w przyszłości duże znaczenie aplikacyjne. Ten kierunek poszukiwań wytyczyły wcześniejsze badania nad naturalną salinomycyną - powszechnie stosowanym w hodowli zwierząt antybiotykiem jonoforowym, które wskazały jej unikalne właściwości, tj. wysoką aktywność antyproliferacyjną wobec komórek nowotworowych już w bardzo niskich stężeniach, przełamywanie lekooporności, eliminowanie macierzystych komórek nowotworowych i wiele innych właściwości. Te cechy wskazują na wysoki potencjał salinomycyny i jej pochodnych w skutecznym, długotrwałym leczeniu nowotworów. Salinomycyna tworzy preferencyjnie kompleksy z kationami jednowartościowymi ze szczególnie wysokim powinowactwem do kationów potasu, ale także z kationami dwuwartościowymi. Te właśnie właściwości fizyko-chemiczne odpowiadają za aktywność przeciwbakteryjną i przeciwnowotworową salinomycyny, a w szczególności za działanie przeciw komórkom nowotworowym, przeciw tzw. macierzystym komórkom nowotworowym, jak również działanie uwrażliwiające na inne cytostatyki. Opracowana nowa metoda syntezy pochodnych salinomycyny pozwala na uzyskiwanie związków aktywnych wobec komórek z różnych linii nowotworowych już w stężeniach nanomolowych, przy jednoczesnej niskiej toksyczności wobec komórek zdrowych.

Do tej pory przebadaliśmy ponad 50 różnych nowych pochodnych salinomycyny. Spośród tej puli

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

związków wstępne badania in vitro na wybranych liniach komórkowych wykazały, że związki cechują się niską wartością parametru IC50 (stężenie powodujące zahamowanie proliferacji komórek o 50%) oraz współczynnika przełamania oporności RI (ang. resistance index), przy jednocześnie wysokim współczynniku selektywności SI (ang. selectivity index). Na tej podstawie wybrano 2 związki o najbardziej obiecującym profilu aktywności z przewagą ukierunkowania wobec komórek czerniaka i białaczki (zasada zastąpienia). Selekcja związków na podstawie szerokiego panelu badań in vitro pozwala ograniczyć liczbę zwierząt wykorzystywanych w badaniach.

Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń in vitro 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 pochodnych salinomycyny.

W planowanych doświadczeniach, oprócz zaszczepienia komórek nowotworowych i podawania preparatów, monitorowany będzie wzrost guzów 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. 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 1500 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.