

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Ocena tolerancji i farmakokinetyki pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu o aktywności przeciw pasożytniczej**

2. Czas trwania projektu: **1.04.2020 – 31.12.2021**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): *Toxoplasma gondii*, farmakokinetyka, maksymalna dawka tolerowana, pochodne tiosemikarbazydu, pochodne tiazolidynonu

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) - **A (badania podstawowe) (PB11 – kategoria obejmująca wiele układów)**

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 zaplanowanych doświadczeń jest ocena tolerancji i farmakokinetyki pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu, o udowodnionej w testach *in vitro* niskiej cytotoksyczności i wysokiej aktywności przeciw *Toxoplasma gondii*, na modelu mysim BALB/c.

Toksoplazmoza, jedna z najczęstszych inwazji pasożytniczych na świecie, może stanowić poważne zagrożenie życia u osobników o osłabionym (pacjenci z AIDS, biorcy przeszczepów) lub niedojrzałym (płody) układzie odpornościowym. Ponadto zarażenie pierwotniakiem zwierząt gospodarskich powoduje istotne, z ekonomicznego punktu widzenia, straty hodowlane i stanowi główne źródło inwazji dla ludzi. Warto podkreślić, że obecnie jedyną skuteczną metodą zapobiegania zarażeniom *T. gondii* jest profilaktyka zdrowotna, szczególnie podnoszenie świadomości przyszłych matek i wczesna diagnoza kobiet w ciąży i noworodków. Nie opracowano jeszcze skutecznej metody całkowitej eliminacji pasożyta z zakażonego organizmu. Wiele leków stosowanych w leczeniu toksoplazmozy, to głównie antagoniści kwasu foliowego, np. trimetoprym i/lub sulfadiazyna. Leki te działają głównie na szybko proliferujące tachyzoity, a zatem tylko zmniejszają poziom uszkodzenia tkanek podczas ostrej fazy zarażenia. Ponadto

stosowane leki powodują szereg skutków ubocznych, takich jak: reakcje alergiczne, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, arytmia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i przebarwienia skóry; w związku z czym poszukuje się leków mniej toksycznych i bardziej selektywnych. Oporność *T. gondii* na powszechnie stosowane leki jest coraz częściej obserwowana i niestety mechanizm molekularny leżący u podstaw tego zjawiska jest nadal nieznan. W związku z tym, we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Organicznej, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, zostały zsyntetyzowane nowe pochodne tiosemikarbazydu i tiazolidynonu o udowodnionych, w doświadczeniach wstępnych, zdolnościach do hamowania penetracji i proliferacji *T. gondii* oraz niskiej toksyczności dla komórek gospodarza, jako potencjalne czynniki o aktywności anti-*Toxoplasma*.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Planuje się wykorzystanie myszy domowej szczepów wsobnych BALB/c, w łącznej liczbie 465 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Wszystkie opisane doświadczenia zostały zaplanowane tak aby uzyskać najlepszy pod względem naukowym wynik (powtarzalność, rzetelność, wiarygodność) przy wykorzystaniu możliwie najmniejszej liczby zwierząt (określonej na podstawie wymagań statystycznych, danych literaturowych oraz wiedzy i doświadczenia osób planujących i wykonujących doświadczenia) – zasada ograniczenia.

W celu uzyskania stosownych danych korzystano głównie z bazy PubMed, z której pochodziły publikacje opisujące doświadczenia nad określaniem farmakokinetyki i farmakodynamiki u myszy BALB/c. Etapy obejmujące pierwszy screening cytotoksyczności pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu wykonano przy użyciu linii komórkowych *in vitro* – zasada zastąpienia.

Do doświadczeń *in vivo* zostaną wybrane pochodne, które nie wykazały toksyczności w badaniach *in vitro*, oraz posiadały najlepszą aktywność przeciw *Toxoplasma gondii*. W badaniach wykorzystywane będą zoptymalizowane i sprawdzone metody z farmakologii i histologii, które w połączeniu z doświadczeniem osób wykonujących procedury pozwolą na maksymalne usprawnienie czynności doświadczalnych i zminimalizowanie cierpienia zwierząt – zasada udoskonalenia.

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.