

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Zbadanie przeciwnowotworowego działania kombinacji inhibitora reduktazy tioredoksyny z MF1**

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe: **MF1, inhibitor reduktazy tioredoksyny, terapia prooksydacyjna**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): **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

Głównym celem projektu jest ocena skuteczności i selektywności terapii dwuskładnikowej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych oraz ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej w badaniach przedklinicznych. W doświadczeniach zbadany zostanie potencjał przeciwnowotworowy kombinacji dwóch związków: MF1 oraz inhibitora reduktazy tioredoksyny. MF1 jest symbolem nadanym związkowi chemicznemu na potrzeby wniosku, który, działając na komórki nowotworowe, indukuje stres oksydacyjny. Badana kombinacja leków jest przedmiotem zgłoszenia patentowego (EP15461585.0). Myszom zostaną wstrzyknięte mysie komórki nowotworowe A20 lub w modelu ksenogenicznym ludzkie komórki chłoniaka Butkitta Raji. W trakcie całego doświadczenia wielkość guzów będzie monitorowana za pomocą suwmiarki oraz pomiaru luminescencji. Badana terapia okazała się być bardzo skuteczna w doświadczeniach in vitro, co ciekawe, kombinacja ta nie jest toksyczna dla prawidłowych limfocytów B. Dlatego bardzo ważnym etapem projektu jest zbadanie jej działania przeciwnowotworowego w modelu mysim.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

220 myszy laboratoryjnych (szczep BALB/c)

220 myszy laboratoryjnych (SCID)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Zasada zastąpienia

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

_x_PUBMED; x_ScienceDirect; _x_Web of Science (JCR); __

Wykorzystałam słowa kluczowe:

Stres redoks/inhibitory tioredoksyny/inhibitory reduktazy tioredoksyny/ białaczka wywodząca się z limfocytów B/chłoniak

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że: projekt ma charakter nowatorski jeszcze nikt nie prowadził badań dotyczących przeciwnowotworowego działania kombinacji inhibitora TXNR z MF1. Przeciwnowotworowe działanie leków, w tym badanej terapii, jest wynikiem nie tylko bezpośredniego, cytotoksycznego działania na komórki nowotworowe ale też zależy od wielu innych skomplikowanych czynników takich jak: potencjalny wpływ badanych substancji na procesy angiogenezy, limfangiogenezy czy aktywność układu odpornościowego. Dlatego niezbędne jest przetestowanie proponowanej terapii w warunkach in vivo.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: Wybrane do świadczeń związki nie wykazują działania toksycznego w planowanych dawkach i modelu badawczym. Dodatkowo, komórki białaczkowe charakteryzują się szczególną wrażliwością na stres oksydacyjny. Stąd proponowana terapia przeciwnowotworowa ma potencjał terapeutyczny. Badana kombinacja została już przetestowana przez nas w warunkach in vitro a uzyskane wyniki są bardzo obiecujące. Dlatego kolejnym krokiem, którego nie da się zastąpić żadnym innym modelem eksperymentalnym, jest wykonanie doświadczenia z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Bazując na doświadczeniu oraz dostępnej literaturze do ustalenia wielkości grup zastosowano odpowiednie narzędzia statystyczne. Liczebność grup została tak zaplanowana aby przy jak najmniejszej liczbie zwierząt uzyskać istotne statystycznie a więc wiarygodne wyniki.

B. Brak jest danych dotyczących: Działania testowanej kombinacji na komórki nowotworowe. Badania mają więc charakter w pełni nowatorski. Wszystkie procedury w przedstawionym projekcie zostały zaplanowane tak aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierzęta. Objawy przyżyciowe, monitorowane codziennie w czasie eksperymentu (waga, zachowanie, wielkość i luminescencja guza) będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania choroby.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy dotyczącej biologii nowotworów wywodzących się z limfocytów B

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy w leczeniu chorób nowotworowych. Proponowana jest nowa potencjalnie skuteczna terapia. Badania mogą dostarczyć również informacji na podstawie których, będzie można zmodyfikować aktualnie stosowane formy leczenia.