

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Ocena aktywności przeciwnowotworowych nowych inhibitorów wybranych szlaków syntezy – badania pilotażowe z zastosowaniem pomp osmotycznych.

2. Czas trwania projektu np. 2,5 roku

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ksenograft, pompy osmotyczne, związki antynowotworowe

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.

Celem prowadzonych w obecnym projekcie badań pilotażowych jest ocena analizy właściwości przeciwnowotworowych nowych inhibitorów wybranych szlaków syntezy. Związki te dzięki swej wysokiej specyfice działania hamują wybrane ścieżki metaboliczne komórek rakowych, dzięki czemu hamują ich podziały komórkowe, co prowadzi do zahamowania wzrostu guzów nowotworowych. Związki wytypowane do badań o korzystnych parametrach zostały wyselekcjonowane na drodze licznych testów *in vitro* (testy specyficzności, cytotoksyczności) oraz *in vivo* (analiza właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych). Cechują się one niską toksycznością, stabilnością w roztworach przez okres 2 tygodni oraz wysokim potencjałem przeciwnowotworowego działania. Jednocześnie wyniki tych analiz wykazały, że badane preparaty wykazują niską stabilność metaboliczną (inhibicja cytochromów, krótki czas półtrwania), gdyż są substratem dla niektórych cytochromów.

Skuteczność działania badanych związków zostanie oceniona z wykorzystaniem modeli onkologicznych typu ksenograft, tj. u myszy z wszczepionymi podskórnymi komórkami nowotworowymi wybranych linii ludzkich (np. piersi, jelita grubego czy białaczek). W tym celu, ze względu na długoterminowość tych eksperymentów, związki te należałoby podawać kilka razy dziennie lub z równoczesnym podaniem inhibitorów cytochromów. Jednak by uniknąć wielokrotnego podawania badanych preparatów zwierzętom oraz towarzyszącemu stresu u zwierząt, w trakcie badań, zostaną zastosowane podskórnym umieszczone pompy osmotyczne. Pompy te uwalniają badane preparaty w niskim stężeniu, w sposób ciągły oraz przez długi okres czasu. W trakcie eksperymentu zwierzęta będą ważone, a także wykonywane będą pomiary objętości guzów nowotworowych. Zwierzęta będą otrzymywać testowane związki zawieszone w rozpuszczalnikach o składzie i pH odpowiednio dobranym do zastosowania w pompach osmotycznych oraz dostosowanych do badań *in vivo*. Na zakończenie eksperymentu od zwierząt zostanie pobrany materiał (krew, guzy oraz wybrane narządy wewnętrzne, np. wątroba, nerki, śledziona, mózg), które posłużą do wykonania dalszych części analitycznych badania.

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

250 myszy; szczep: SCID, SCID/beige, NOD/SCID, nude

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

Prowadzone badania przedstawione w obecnym projekcie mają na celu określenie aktywności przeciwnowotworowej wybranych związków, które na drodze licznych testów zostały wytypowane jako potencjalni kandydaci kliniczni w indykacjach onkologicznych. Żaden z obecnie znanych testów w modelach *in vitro* nie jest w stanie w pełni odzwierciedlić wszystkich procesów zachodzących w organizmach żywych, dlatego też istnieje konieczność przeprowadzenia badań w modelach *in vivo*. Przedstawione w obecnym projekcie eksperymenty zostaną wykonane na mysich modelach ksenograftowych, a badania te zostaną przeprowadzone zgodnie z obowiązującą zasadą 3R (Replacement, Reduction, Refinement). W pierwszej kolejności zostaną wykonane analizy *in silico*,

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

gdzie za pomocą odpowiednich programów komputerowych zostały zaprojektowane związki o określonych parametrach, które zapewnią wysoką specyficzność i selektywność działania związków poprzez ich efektywne wiązanie do odpowiednich celów molekularnych. Kolejnym krokiem jest przeprowadzenie testów *in vitro*, które pozwolą ocenić parametry związków dotyczących ich stabilności, aktywności, cytotoksyczności, czy aktywności przeciwnowotworowej (zasada zastąpienia). W ramach opisanego w obecnym wniosku projektu eksperymenty zostaną przeprowadzone na mysim modelu onkologicznym. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań podobnego typu oraz analizy statystyczne wykazały, że przewidywane liczebności użytych w badaniach zwierząt są wystarczające do uzyskania wiarygodnych wyników (zasada ograniczenia i udoskonalenia). Zwierzęta będą pochodzić z certyfikowanych źródeł oraz będą utrzymywane w warunkach środowiska, które przyczynią się do poprawy ich dobrostanu (materiał gniazdujący, drewniane klocki). Zwierzęta będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich czynności zostaną przeprowadzone przez doświadczonych i wykwalifikowanych osób (zasada udoskonalenia). W przypadku, gdy u zwierząt zaobserwowane będą oznaki bólu i cierpienia lub w przypadku, gdy guzy nowotworowe osiągną rozmiary przekraczające wielkość 2000 mm<sup>3</sup>, procedura zostanie zakończona, a zwierzęta zostaną uśmiercone (zasada udoskonalenia). W trakcie eksperymentu zwierzęta będą otrzymywać badane preparaty przy pomocy podskórnie umieszczonych pomp osmotycznych. Rozmiary tych pomp są odpowiednio dostosowane do użycia w przypadku małych zwierząt (mysz), dlatego też po ich podskórnej implantacji ruchy zwierząt nie będą ograniczone, a także nie będą odczuwać dyskomfortu czy bólu (zasada udoskonalenia).

#### 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.