

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projekt: **Zastosowanie innowacyjnych technologii liposomowych w terapii nowotworowej: liposomowe pochodne Doksorubicyny i Disulfiramu**

2. Czas trwania projektu: **od 20.12.2015 do 30.12.2018**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): liposomalny, disulfiram, obrazowanie *in vivo*, komórki 13762-MAT-B-III,

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

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.

W społeczeństwach rozwiniętych istnieje stale narastająca potrzeba opracowywania skuteczniejszych metod leczenia nowotworów złośliwych. Nowotwory piersi są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów, zajmującą drugie miejsce pod względem śmiertelności zaraz po nowotworach płuc. **Celem projektu jest:**

1. Przeprowadzenie badań porównawczych liposomowych preparatów doksorubicyny: (a) oryginalnego preparatu „Caelix” i (b) preparatu autorskiego „Lidox”. Na podstawie przeprowadzonego porównawczego badania farmakodynamicznego uzyskane zostaną informacje o stopniu akumulacji w guzie nowotworowym i dystrybucji leku w postaci liposomowej. Uzyskane dane będą stanowiły część dokumentacji przedklinicznej, potrzebnej do zarejestrowania generycznej postaci leku.

2. Ocena właściwości przeciwnowotworowych disulfiramu w formie liposomalnej i wykonanie badań mających na celu „potwierdzenie koncepcji” („*proof of concept*”) skuteczności tej formy leku w stosunku do wykorzystanego modelu.

3. Zbadanie wskaźników tkankowej hipoksji w krwi obwodowej jako potencjalnych markerów wzrostu nowotworu.

Uzyskanie pozytywnego wyniku badań na odpowiednim modelu zwierzęcym jest kluczowym elementem w procesie translacyjnym prowadzącym do rozwoju leku, decydującym o celowości podjęcia badań klinicznych. Mając na celu zminimalizowanie negatywnych oddziaływań na zwierzęta w planowanych badaniach stosujemy małoinwazyjne, przyżyciowe metody obrazowania zwierząt laboratoryjnych: MRI, PET/CT (pozwoli to również zminimalizować ilość grup i punktów czasowych). Tkanki uzyskane w czasie sekcji posłużą do badań metabolizmu testowanych substancji. Uzyskana surowica posłuży do zbadania obecności wskaźników hipoksji tkankowej we krwi obwodowej w czasie rozwoju guza oraz w trakcie terapii wybranymi związkami.

Wszystkie szczury biorące udział w badaniu poddane zostaną eutanazji według czynności (nr 7) opisanych we wniosku.

5. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Projekt przewiduje wykorzystanie samców szczurów stada Wistar Cmd:(WI)WU w wieku od 8 do 12 tygodni. Całkowita liczba zwierząt przewidziana w badaniach to 154 osobniki.

6. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

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

PUBMED; Google Scholar;

Wykorzystałam słowa kluczowe:

MAT B III / Disulfiram / Doksorubicyna / Rat cancer model / MAT B III rat model

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Disulfiram (DSF) i/lub jego metabolity w hodowli komórek nowotworowych indukują apoptozę, oraz potęgują cytotoksyczność „klasycznych” leków cytostatycznych. Wykonane w National Cancer Institute (USA) przesiewowe badanie prawie 5 tysięcy znanych leków i substancji niskocząsteczkowych wskazało DSF jako substancję o najwyższej aktywności przeciwnowotworowej. Biorąc pod uwagę wyniki badań *in vitro* Disulfiram budzi nadzieje na skuteczność w leczeniu nowotworów złośliwych u ludzi. Wykazano, że Disulfiram wywiera efekt cytotoksyczny między innymi na linie komórkowe nowotworów gruczołu mlekowego, wykazujących lekooporność na klasyczne chemioterapeutyki.

B. Brak jest danych, lub też dane są mało wiarygodne lub nie są sprawdzone w zakresie:

W literaturze brakuje szczegółowych badań dotyczących mechanizmów działania przeciwnowotworowego badanych leków na modelu wszczepialnego guza gruczołu mlekowego u szczurów. Zastosowanie nowych i unikalnych technik obrazowania przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat mechanizmów działania badanych leków.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze lub ugruntowanie istniejącej wiedzy w kierunku:

Uzyskania dodatkowych informacji na temat mechanizmów działania przeciwnowotworowego Disulfiramu, jego skuteczności i zmiany dotychczasowego przeznaczenia klinicznego tego leku. Sprawdzanie skuteczności takich leków w leczeniu nowotworów złośliwych jest uważane za szybką i potencjalnie korzystną drogę rozwoju nowych terapii przeciwnowotworowych. Nowe zastosowanie kliniczne Disulfiramu wymaga dalszego potwierdzenia z wykorzystaniem modeli zwierzęcych.

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

Porównaniu skuteczności działania generycznego preparatu Lidox i oryginalnego preparatu Caelix. Planowane badania są niezbędnym etapem poprzedzającym badania kliniczne mającym

na celu wprowadzenie nowego polskiego leku o działaniu przeciwnowotworowym.