

Izmēģinājuma projekta „Jaunsintezēto pretvēža savienojumu aktivitātes pārbaude *in vivo* modeļos” netehniskais kopsavilkums

Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast perspektīvus pretvēža savienojumus, kurus, turpinot analizēt klīnisko pētījumu līmenī, varētu radīt jaunus medicīniskus preparātus ļaundabīgo audzēju ārstēšanā.

Ļaundabīgie audzēji ir pieaugoša sabiedrības veselības problēma visā pasaulē un arī Latvijā. "Latvijas Onkologu ķīmijterapietu asociācijas" un „Slimību profilakses un kontroles centra” apkopotie dati liecina, ka pēdējo desmit gadu laikā vēža pacientu skaits Latvijā palielinājies par 39%. 2015. gadā vēža diagnoze bija 74 540 Latvijas iedzīvotājiem. Arī pasaulē vienu ceturtdaļu no nāves gadījumiem izraisa tieši vēzis. Novērojams, ka desmit gadu laikā mirstība no vēža Eiropas Savienības (ES) valstīs samazinās par 1%, bet Latvijā šāda tendence nav raksturīga. Latvijā vīrieši biežāk saslimst ar plaušu, prostatas, kuņģa un zarnu trakta ļaundabīgajiem audzējiem, savukārt sievietēm biežākie ir krūts, ādas, resnās zarnas un dzemdes ļaundabīgie audzēji. Neskatoties uz to, ka Latvijā, līdzīgi kā citviet pasaulē, krūts vēzis biežāk skar sievietes vecumā pēc 50 gadiem, šī slimība ieņem pirmo vietu starp priekšlaicīgās nāves cēloņiem sievietēm vecumā no 35 līdz 64 gadiem. Jārēķinās, ka populācijai turpinot novecoties, krūts vēža gadījumu skaits nākotnē prognozējami pieaugs. Šīs tendences liecina, ka jaunu efektīvu pretvēža savienojumu radīšana un izpēte ir ārkārtīgi aktuāla.

Jaunu vielu sintēzes pieeja ietver rūpīgu zinātniskās literatūras un patentu informācijas analīzi, lai mērķtiecīgi sintezētu bioloģiski aktīvus savienojumus. Papildus tam, tiek veikta datormodelēšana, lai *in silico* pārliecinātos par savienojumu iespējamo aktivitāti. Pirms pētījumiem, kuros tiek izmantoti dzīvnieki, notiek visu savienojumu pārbaude uz audzēju un normālo šūnu kultūrām *in vitro*, lai noteiktu savienojumu prognozējamo toksiskumu un tālākajiem eksperimentiem ar laboratorijas dzīvniekiem atlasītu perspektīvākos un aktīvākos savienojumus. *In vitro* testi tiek veikti saskaņā ar Eiropas Alternatīvo metožu validācijas centra starptautiski pieņemto metodiku. Šāda pieeja samazina izmēģinājumos izmantoto dzīvnieku skaitu līdz pat 50%. Lai gan *in silico* un *in vitro* testi sniedz informāciju par savienojuma iespējamo efektu, tomēr tie nevar pilnībā aizstāt eksperimentus ar dzīvniekiem. Dzīvā organismā pētāmais savienojums tiek pakļauts dažādu orgānu sistēmu ietekmei un arī pats ietekmē dažādas sistēmas (piemēram, gremošanas, nervu, asinsrites), kā rezultātā efekts var atšķirties no iegūtajiem rezultātiem *in vitro*. Izmēģinājumos ar dzīvniekiem ir būtiska iespēja novērot savienojuma ietekmi uz audzēja augšanu dinamiku dzīvā organismā. Daudzu ārstniecisko vielu gadījumā to izsauktais farmakoloģiskais efekts saistāms ar proteīnu ekspresijas, imūnsistēmas un metabolisma izmaiņām, ko nav iespējams kompleksi pētīt tikai *in vitro* modeļsistēmās.

Ar šī izmēģinājumu projekta ietvaros izmantoto dzīvnieku palīdzību tiks pārbaudīta jaunsintezētu pretvēža savienojumu aktivitāte krūts vēža, melanomas, taisnās zarnas adenokarcinomas, plaušu karcinomas un sarkomas *in vivo* modeļos. Dzīvniekiem tiks ievadītas audzēju šūnas, lai novērtētu potenciālo pretvēža savienojumu ietekmi uz audzēju augšanu un metastāžu veidošanos organismā. Projekta ietvaros notiks ķīmiski inducētu audzēju izpēte, kas palīdz izprast apkārtējās vides izraisītas kancerogēneses mehānismus, kā arī iespējas šādu vēža paveidu ārstēšanai. Tiks veikti arī angioģenēzes pētījumi, kas ļauj novērtēt asinsvadu veidošanās lomu audzēju augšanas procesos. Savienojumiem, kas ir perspektīvi izvirzīšanai uz klīniskajiem pētījumiem, tiks veikts LD₅₀ tests *in vivo*, kas atspoguļo pētāmās vielas akūto orālo toksiskumu. Izmēģinājumu ietvaros dzīvniekiem tiks ņemti asins paraugi, kas ļaus analizēt izmaiņas, kas notiek dzīvā organismā audzēju augšanas un pretvēža savienojumu ietekmē. Lai pētītu bioloģiski aktīvo vielu darbības mehānismus, dzīvnieku audu paraugi tālākajai analīzei tiek iegūti, dzīvnieku eitanazējot ar ketamīna/ksilazīna narkozi.

Dzīvnieku eitanāzija tiek veikta atbilstoši starptautiski vispārpieņemtām metodēm. Plānoto izmēģinājumu ietvaros netiek izmantoti audzēju modeļi, kuru augšana sagādā dzīvniekiem ilgstošas ciešanas, jo atbilstoši metodikai, eksperiments tiek beigts, pirms audzējs sasniedz izmēru, kas sagādā ciešanas. Visā izmēģinājuma laikā tiek veikts rūpīgs monitorings – dzīvnieku svara kontrole un vispārējā veselības stāvokļa novērtēšana, lai varētu detalizēti novērtēt audzēja augšanas, metastāžu veidošanās un pretvēža savienojumu ietekmi uz dzīvnieka stāvokli, kā arī novērstu dzīvnieku ciešanas, kas radušās izmēģinājuma procedūru rezultātā.

Viena pretvēža savienojuma detalizētai efektivitātes izpētei nepieciešami 50 dzīvnieki. Projekta ietvaros tiks izmantotas 3600 peles (720 peles/gadā).

Pirms projekta uzsākšanas tika veikta līdzīgu pētījumu publikāciju analīze un apkopota informācija no interneta vietnēm *Sciencedirect*, *Web of Science*, *Scopus*, *PubMed* u.c.. Rezultātus, kas tiks iegūti projekta ietvaros, plānots atspoguļot zinātniskajās publikācijās un konferencēs, informējot iespējami plašāku zinātnieku loku un samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu.