

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Ocena doustnej toksyczności długoterminowej (28-dniowej) związku OATD-01, potencjalnego leku w leczeniu astmy

2.Czas trwania projektu: 15.08.2018- 15.08.2020

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): astma oskrzelowa, pierwsze w klasie produkty lecznicze, drobnocząsteczkowe inhibitory chitynaz, nowe terapie

4.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)B.....

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 przedstawionego doświadczenia jest zbadanie doustnej toksyczności długoterminowej związku OATD-01. W tym celu związek będzie podawany dożołądkowo, każdemu ze zwierząt, raz dziennie przez 28 dni. Do badania zostały wybrane dwie dawki leku. Następnie w ustalonych punktach czasowych zostanie pobrana pełna krew z żyły ogonowej do badania morfologii oraz oznaczeń biochemicznych. Po wykonaniu wszystkich zaplanowanych czynności od zwierząt zostaną pobrane narządy, które posłużą do oceny histopatologicznej ewentualnych zmian wywołanych podawaniem związku. Wszystkie zebrane informacje w trakcie planowanych badań posłużą do uzupełnienia oceny profilu toksykologicznego badanego związku.

Celem końcowym projektu, którego część stanowią planowane doświadczenia, jest wytworzenie i wprowadzenie na rynek nowoczesnego leku przeciwastmatycznego. Związek OATD-01 to bardzo aktywny i bezpieczny inhibitor kwaśnej chitynazy ssaków, enzymu, którego nasilone wytwarzanie w płucach chorych pełni ważną rolę w patogenezie astmy. Badania dotyczące określenia toksyczności po

wielokrotnym podaniu badanej substancji, potencjalnego terapeutu przeciwastmatycznego, *in vivo* są koniecznym i niezbędnym elementem testów przedklinicznych, wymaganych przed wprowadzeniem nowego potencjalnego leku do badań klinicznych, a następnie na rynek. Wybrany kandydat kliniczny, w przypadku pozytywnych rezultatów projektu, będzie pierwszym na rynku lekiem przeciwastmatycznym o nowym mechanizmie działania.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

30 osobników; Szczur wędrowny (szczep Sprague-Dawley)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie badań nowych inhibitorów Chitotriosydaz, jako potencjalnych leków przeciw astmie. Posłużono się przy tym bazami danych PUBMED, clinicaltrials.gov, Espacenet, Patentscope, Reaxys.

Przy wyszukiwaniu zastosowano następujące zestawy słów kluczowych: „Chitotriosidase 1 inhibitors and asthma” Chitotriosidase 1 inhibitors and toxicology”, „Chitotriosidase 1 inhibitors and clinical studies”; New therapies and biological targets, Asthma, Inflammatory bowel disease, First-in-class drug candidates, Small molecule, chitinase inhibitors.

Na podstawie analizy dostępnej literatury można wywnioskować, że aktualnie na rynku światowym nie ma zatwierdzonego leku będącego inhibitorem chitotriosydaz, tym ważniejsze wydaje się by jak najdokładniej przeprowadzić wszystkie niezbędne badania *in vivo*.

Przedmiotem projektu jest innowacyjna terapia medyczna astmy, przewlekłej choroby zapalnej, na którą na świecie cierpi ok. 300 mln ludzi. Leczenie astmy obejmuje podawanie doraźnie działających leków rozszerzających oskrzela oraz leków przeciwzapalnych. W związku z powyższym głównym celem projektu jest wstępne wykazanie działania leczniczego u ludzi nowego kandydata na lek. Będzie się on cechował wysoką skutecznością oraz znacznie ograniczonymi działaniami niepożądanymi. Kandydat kliniczny OATD-01 to bardzo aktywny i bezpieczny inhibitor kwaśnej chitynazy ssaków (ang. AMCase), enzymu, którego nasilone wytwarzanie w płucach chorych pełni ważną rolę w patogenezie astmy. Wybrany kandydat kliniczny, w przypadku pozytywnych rezultatów projektu, będzie pierwszym na rynku lekiem przeciwastmatycznym o nowym mechanizmie działania (‘first-in-class’).

W celu wprowadzenia związku wiodącego do badań klinicznych konieczne jest przeprowadzenie badań toksykologicznych i bezpieczeństwa farmakologicznego na gryzoniach i ssakach wyższego rzędu w standardzie GLP (Dobra Praktyka Laboratoryjna)- określenie wstępnej dawki leku w fazie I i jego potencjalnych działań ubocznych.

Zasada zastąpienia

Szczury stanowią uznany model do badań przedklinicznych *in vivo* bezpieczeństwa potencjalnych leków, zgodny z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Ze względu na charakter projektu i jego regulacje prawne, złożoność badanych procesów

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

fizjologicznych, a w szczególności konieczność odniesienia uzyskanych wyników do pacjentów w postępowaniu klinicznym niemożliwym jest wykluczenie oraz zastąpienie zwierząt kręgowych innym materiałem do osiągnięcia celu doświadczenia. Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu testowanego związku zostały poprzedzone badaniami określającymi profil farmakokinetyczny *in vitro* oraz *in vivo* (u myszy i szczurów), jak również dogłębnym sprawdzeniem molekularnego mechanizmu działania aktywnych związków.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają wykorzystanie liczby zwierząt w pełni zgodnej z regulacjami ICH (International Conference for Harmonisation) wytyczne S6/R1 (Guideline for Good Laboratory Practice) dla testów nieklinicznych.

Zasada udoskonalenia

Do badania *in vivo* wybrany został związek, który w testach *in vitro* działa w niskich stężeniach oraz wykazał działanie przeciwestmatyczne *in vivo* w modelach mysich. Procedura opisana we wniosku została zaplanowana tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Objawy przyżyciowe, notowane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, kondycja, zachowanie) będą wykorzystane do monitorowania zdrowia zwierząt podczas eksperymentów i do ewentualnych modyfikacji protokołu doświadczenia.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.