

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Analiza właściwości farmakodynamicznych inhibitora szlaku metabolicznego seryny

2. Czas trwania projektu: 1 miesiąc

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): farmakodynamika, związki małowcząsteczkowe, onkologia

3. 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.

Stosowane powszechnie w badaniach modele *in vitro* niestety nie są w stanie w pełni odzwierciedlić wszystkich zachodzących w modelach *in vivo* procesów, a przede wszystkim zależności jakie pomiędzy nimi występują. Dlatego, na pewnym etapie prowadzonych badań, koniecznym jest przeprowadzenie analiz z wykorzystaniem organizmów żywych. Celem badań *in vivo* z użyciem samic myszy C57BL/6 przedstawionych w obecnym wniosku jest potwierdzenie aktywności biologicznej dwóch testowanych związków. Nadrzędnym celem realizowanego projektu jest opracowanie związku małowcząsteczkowego, który zostanie wprowadzony do badań klinicznych.

W obecnym projekcie wykorzystywane będą dwa związki, które po przejściu przez serię testów w modelach *in silico* oraz *in vivo*, otrzymując najlepsze oceny potwierdzające ich aktywność, specyficzność oraz stabilność, zostały wytypowane do dalszych analiz w modelach *in vivo*.

W pojedynczym układzie eksperymentalnym zwierzęta otrzymają podania z testowanymi związkami będącymi inhibitorami enzymu, a także nieradioaktywnie znakowaną serynę, która jest substratem enzymu. Związki będą podawane zwierzętom w obecności lub pod nieobecność niespecyficznego inhibitora cytochromu. Podanie inhibitora cytochromu pozwoli na uzyskanie przez związek stabilności metabolicznej. Z kolei podanie seryny umożliwi w późniejszym czasie wykonanie ilościowych analiz tego substratu oraz jego metabolitów w badanych tkankach.

W trakcie eksperymentu zwierzęta otrzymają badane preparaty dwiema różnymi drogami podania, tj. doustnie oraz podskórnie w obecności lub pod nieobecność niespecyficznego inhibitora cytochromu. Zwierzęta przynależące do części badanych grup otrzymają podania z nieradioaktywnie znakowaną seryną. Na zakończenie eksperymentu, w odpowiednich punktach czasowych, od zwierząt zostanie pobrany materiał biologiczny (np. krew, płuca, wątroba) przeznaczony do dalszych analiz. Uzyskane z przeprowadzonego doświadczenia *in vivo* dane pozwolą na opracowanie dalszych strategii rozwoju projektu.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

108; mysz domowa (*Mus musculus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania mające na celu opracowanie nowych leków o działaniu przeciwnowotworowym wymagają przeprowadzenia na pewnym etapie produkcji badań w modelach *in vivo*, co związane jest z brakiem pełnego odzwierciedlenia zarówno w modelach *in vivo*, jak i *in vitro*, wszystkich zachodzących w organizmach żywych procesów. Analiza rynku, literatura dotycząca celu terapeutycznego (tj. enzymu szlaku metabolicznego seryny) jak i bazy danych dotyczące zabezpieczonych własności intelektualnych świadczą o tym, że cel projektu jest oryginalny. Do przygotowania obecnego wniosku dokonano przeglądu doniesień literaturowych (PubMed) przy zastosowaniu przykładowych słów: serine metabolism, serine depletion, lungs cancer, 1-ABT toxicity czy CYP inhibitor.

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

W obecnym wniosku przedstawiono oryginalny plan badania pozwalającego na uzyskanie informacji na temat aktywności biologicznej *in vivo* testowanych związków, w dwóch drogach podania oraz podstawowej i wydłużonej stabilności w organizmie żywym. Równocześnie, na podstawie literatury, określono formulację, dawkę i drogę podania związku 1-ABT (inhibitor cytochromu).

Uzyskane w ramach obecnego wniosku wyniki pozwolą na poszerzenie wiedzy na temat nowych celów terapeutycznych dla związków małowcząsteczkowych hamujących wybraną ścieżkę metaboliczną, a także na zaplanowanie dalszych etapów realizacji projektu. Wszelkie procedury na zwierzętach w ramach zaplanowanych badań zostaną przeprowadzone w oparciu o zasadę 3R (*replacement, reduction, refinement*) – zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia.

ZASTĄPIENIE: Związki, które zostaną wykorzystane w planowanych doświadczeniach zostały wybrane na podstawie odpowiednich testów zarówno w modelach *in silico*, jak również *in vitro*. Za pomocą odpowiednich programów służących do modelowania komputerowego zaprojektowano związki, które odznaczają się wysoką selektywnością działania w stosunku do konkretnego enzymu. Wykonano dla tych związków serię testów *in vitro* na liniach komórkowych, co pozwoliło na selekcję związków wykazujących najsilniejszą aktywność hamującą na ścieżki metaboliczne seryny. W kolejnych eksperymentach, wytypowano do dalszych badań w modelach *in vivo* dwa związki, które w przeprowadzonych testach charakteryzowały się najkorzystniejszymi parametrami.

OGRANICZENIE: W ramach niniejszego wniosku zaplanowano jedno kompleksowe badanie, w którym zostanie użytych po 3 zwierzęta na jedną grupę. Na podstawie innych dotychczas przeprowadzonych doświadczeń wiadomo, że taka minimalna liczebność grup jest wystarczająca do uzyskania wiarygodnych wyników. Doświadczenie będzie wykonane w tym samym szczepie myszy, w którym planowane są późniejsze badania w modelach chorobowych, co ograniczy liczbę zwierząt (szczepów) i pozwoli na zachowanie spójności uzyskiwanych wyników.

UDOSKONALENIE: Zwierzęta użyte do doświadczeń pochodzić będą z certyfikowanych źródeł. W trakcie trwania badań będą one pod stałą opieką weterynaryjną. Wszystkie procedury będą wykonywane przez wykwalifikowany i doświadczony personel posiadający wymagane zezwolenia dotyczące pracy na zwierzętach laboratoryjnych. Zwierzęta otrzymają maksymalnie dwa podania badanych preparatów, dzięki zastosowaniu mieszaniny związków, co pozwoli również na ograniczenie stresu i dyskomfortu zwierząt. Myszy będą przebywały w urozmaiconym środowisku, co przyczyni się

do poprawy ich dobrostanu. W przypadku stwierdzenia pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Na zakończenie doświadczeń zaplanowano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych analiz.

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.