

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badania farmakodynamiczne nowych związków o aktywności przeciwnowotworowej u myszy z aktywowanym układem odpornościowym

2. Czas trwania projektu: 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): enzym HPK1, immunoonkologia, farmakodynamika, badania podstawowe

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 doświadczeń będzie zbadanie właściwości farmakodynamicznych związków – inhibitorów enzymu HPK1, u myszy bez guzów nowotworowych, ale z aktywowanym białkiem CD3 przez odpowiednie przeciwciało. Działanie aktywującego przeciwciała skierowanego wobec CD3 nasila aktywność układu odpornościowego, głównie limfocytów T. Stanowi to alternatywę dla zaszczepiania myszom komórek nowotworowych.

Badane związki będą cechowały się korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, warunkującymi możliwość podania drogą doustną lub dożylną (badania farmakokinetyczne przeprowadzone w ośrodkach zagranicznych).

W proponowanym układzie eksperymentalnym będzie możliwe potwierdzenie mechanizmu działania badanych związków poprzez analizę próbek pozyskanych w czasie trwania (przyżyciowe pobranie krwi) i na zakończenie badań (terminalne pobranie krwi i wybranych narządów). Wykazana w ten sposób aktywność *in vivo* związku będzie potwierdzeniem jego działania hamującego wobec HPK1 w testach *in vitro*. W pobranych próbkach osocza zostanie zbadany poziom związku oraz poziom wybranych białek, tzw. cytokin, takich jak interferon gamma (IFN $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF $\alpha$ ), interleukina-2 (IL-2). Wymienione cytokiny zostaną oznaczone także w próbkach pochodzących ze śledzion.

Uzyskane wyniki będą bardzo mocną przesłanką do zakwalifikowania danego związku do właściwych badań aktywności przeciwnowotworowej. Dzięki temu możliwe będzie zaplanowanie dalszych etapów badań nad nowymi preparatami, które mogą stać się kandydatami klinicznymi w onkologii (m.in. w immunoterapii nowotworów jelita grubego u ludzi).

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

Mysz domowa (*Mus musculus*), 800 osobników

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

Badania mające na celu opracowanie nowego leku wymagają potwierdzenia wyników badań *in vitro*, a także *in silico* w modelach zwierzęcych, ponieważ eksperymenty *in vitro* lub *in silico* nie są w stanie oddać pełnej złożoności procesów zachodzących w żywym organizmie oraz zależności, które między nimi występują.

Wyniki z przeprowadzonego doświadczenia przyczynią się do poszerzenia zasobu wiedzy na temat nowych obszarów terapeutycznych badanych związków. Otrzymane wyniki będą mieć duże znaczenie dla przyspieszenia opracowania nowych związków, a także, w przyszłości, ich wejścia w fazę badań klinicznych.

Zasada zastąpienia: Na początkowych etapach przedstawionego projektu prowadzone są badania w modelach *in silico* oraz *in vitro*, które mają na celu optymalizację struktury oraz zwiększenie

---

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

specyficzności badanych preparatów. Dopiero tak wyselekcjonowane związki przekazane będą do badań *in vivo*. W badaniach, których dotyczy niniejszy wniosek, zostaną użyte myszy, a więc gryzonie, na których rutynowo przeprowadzane są badania na wczesnych etapach prac nad nowymi preparatami leczniczymi.

Zasada ograniczenia: Do badań *in vivo* zostaną wybrane tylko te związki, które we wcześniejszych testach *in silico* oraz *in vitro*, a także w badaniach farmakokinetycznych *in vivo*, będą cechowały się pożądanymi właściwościami. Dzięki temu, jak również poprzez stosowanie przyżyciowego pobrania krwi, zostanie ograniczona liczba zwierząt w badaniach farmakodynamicznych.

Zasada udoskonalenia: Wszystkie zaplanowane procedury w ramach niniejszego wniosku będą wykonywane przez wykwalifikowany personel, posiadający odpowiednie doświadczenie w pracy na zwierzętach laboratoryjnych. Zwierzęta będą pochodziły od certyfikowanych dostawców. Dzięki temu badania zostaną przeprowadzone z ograniczonym do minimum stresem i bólem zwierząt. Myszy będą utrzymywane w środowisku wzbogaconym o odpowiednie materiały przyczyniające się do poprawy dobrostanu. W sytuacji, gdy u zwierząt zaobserwowane zostanie pogorszenie stanu zdrowia, zostanie wdrożone wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Co bardzo istotne, zaproponowane w niniejszym wniosku badania zastępują eksperymenty na myszach z zaszczepionymi komórkami nowotworowymi, dzięki czemu stopień dotkliwości procedur jest mniejszy. W eksperymentach przewidziano małoinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań. Pobrane tkanki zostaną przeanalizowane przez osoby doświadczone w wykonywaniu tego rodzaju badań, przy użyciu specjalistycznej aparatury badawczej.

#### 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.