

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Farmakokinetyka innowacyjnych, małocząsteczkowych, podwójnie ukierunkowanych terapeutyków o działaniu immunomodulującym i cytotoksycznym, jako potencjalnych kandydatów na lek w terapii białaczek i nowotworów litych”
2. Czas trwania projektu: 3 lata
3. Słowa kluczowe: farmakokinetyka, rozwój leku, białaczki i nowotwory lite
4. Cel projektu (art. 3 ustawy): Badania translacyjne lub stosowane, kategoria: nowotwór człowieka (2.3)
5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Nowotwory stały się jedną z najczęstszych chorób na świecie, dorównując częstości występowania zaburzeń układu krążenia czy cukrzycy (WHO, GLOBOCAN 2018). Pomimo ogromnego postępu medycyny, wciąż istnieje duże zapotrzebowanie na nowe i skuteczne leki przeciwnowotworowe. Badania wskazują, że szlaki zależne od kinaz TAM pełnią istotną rolę w przebiegu wielu nowotworów, zarówno guzów litych (np. rak płuca), jak i białaczek (np. ostra białaczka szpikowa) oraz są atrakcyjnym celem w terapii tych chorób. Badanie ma na celu wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych rozwijanych przez wnioskodawcę innowacyjnych inhibitorów kinaz z rodziny TAM znoszących immunosupresję i/lub działających cytotoksycznie na komórki nowotworu, jako potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów onkologicznych. Do badań na zwierzętach wytypowano dwadzieścia cząsteczek o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych oraz aktywności potwierdzonej testami *in vitro*. Eksperyment zostanie przeprowadzony na gatunku myszy domowej. Po okresie aklimatyzacji w zwierzętarni, myszy otrzymają związki drogą doustną lub dożylną, a następnie zostaną uśmiercone we wskazanych punktach czasowych poprzez całkowite skrwawienie z serca, *post mortem* wypreparowane zostaną tkanki do dalszych analiz. Najwyższy stopień dotkliwości procedur w tym badaniu klasyfikujemy do kategorii „łagodne” – zwierzęta mogą doświadczyć krótkotrwałego łagodnego dystresu podczas unieruchomienia i jednorazowego podania im preparatu. Prawdopodobne szkody w postaci krótkotrwałego i łagodnego dystresu, które mogą być wyrządzone zwierzętom, zostaną zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu tj. możliwości opracowania nowego leku przeciwnowotworowego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 1400 myszy domowych (*Mus musculus*), szczep wsobny BALB/c.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada ograniczenia wykorzystanych zwierząt została spełniona poprzez wybór zwierząt jednorodnych genetycznie (myszy szczepu wsobnego) oraz redukcję ich liczby do wymaganego statystycznie minimum. Dodatkowo zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i kilkunastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu badań farmakokinetycznych zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów oraz zminimalizuje ryzyko potrzeby ewentualnego powtórzenia badania i użycia dodatkowych zwierząt. Doświadczenie zostanie przeprowadzone na myszach pochodzących z certyfikowanej polskiej hodowli.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału, nie jest możliwa w przypadku badań farmakokinetycznych, gdyż nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie (procesy rozpuszczania, wchłaniania, transportu aktywnego i pasywnego, metabolizmu i wydalania). Biorąc pod uwagę, że badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest konieczny.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została spełniona poprzez stałe podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni. Wszyscy pracownicy przechodzą regularne szkolenia merytoryczne i praktyczne, doskonalące umiejętności oraz pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami. Zwierzęta będą miały zapewniony, zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE oraz nowej Ustawy z dn. 15 stycznia 2015r, wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe i urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe lub drewniane rolki służące do zabawy i jako schronienie).

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.