

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

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

2. Czas trwania projektu: 17 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): enzym HPK1, immunoonkologia, farmakodynamika, badania podstawowe, myszy szczepu BALB/c

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 będących inhibitorami enzymu HPK1, u myszy bez guzów nowotworowych, ale z aktywowanym białkiem CD3 przy zastosowaniu odpowiedniego przeciwciała. Podanie aktywującego przeciwciała skierowanego wobec CD3 nasila aktywność układu odpornościowego, głównie limfocytów T, co stanowi alternatywę dla zaszczepiania myszom komórek nowotworowych.

Badane związki będą cechowały się korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, dzięki czemu możliwe będzie podanie drogą doustną (badania przeprowadzone w ośrodkach zagranicznych).

Zaproponowany schemat pojedynczego eksperymentu uwzględnia jednorazowe podanie badanego

związku (lub rozpuszczalnika) drogą doustną i kolejno jednorazowe podanie przeciwciała anty-CD3 drogą dootrzewnową. Zaplanowane jest jednorazowe przyżyciowe pobranie krwi (w celu uzyskania osocza) oraz pobranie terminalne krwi (w celu uzyskania osocza) oraz wybranych narządów. W próbkach osocza zostanie zbadany poziom związku oraz poziom wybranych białek, tzw. cytokin, takich jak interferon gamma, czynnik martwicy nowotworu alfa, czy interleukina-2. Wymienione białka zostaną oznaczone także w próbkach pochodzących ze śledzion pobranych na zakończenie badania.

Uzyskane wyniki będą stanowiły bardzo mocną przesłankę 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 leczeniu nowotworów jelita grubego u ludzi).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*), 300 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania mające na celu opracowanie nowego leku wymagają potwierdzenia wyników analiz *in vitro*, a także *in silico* w modelach zwierzęcych, z uwagi na fakt, iż eksperymenty *in vitro* lub *in silico* nie są w stanie oddać pełnej złożoności procesów, jakie mają miejsce w żywym organizmie oraz wszystkich zależności, które między nimi występują.

Zarówno analiza rynku, jak i dostępna literatura na temat celu terapeutycznego, a także bazy danych dotyczące zabezpieczonych własności intelektualnych, świadczą o tym, iż cel projektu jest oryginalny. Przy przygotowywaniu niniejszego wniosku przeszukano bazy danych pozycji literaturowych (m.in. PubMed), korzystając ze słów kluczowych, takich jak: *HPK1*, *immunooncology*, *CD3 activation*, *anticancer agent*, *small molecules*, *pharmacodynamics*.

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów poszerzą zasób wiedzy dotyczący nowych obszarów terapeutycznych badanych związków. Otrzymane wyniki będą miały istotne znaczenie dla przyspieszenia procesu opracowywania nowych związków, a także, w przyszłości, ich wejścia w fazę

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

badan klinicznych.

Zasada zastąpienia: Na początkowych etapach przedstawionego projektu prowadzone są badania w modelach *in silico* oraz *in vitro*, mające na celu optymalizację struktury oraz zwiększenie specyficzności badanych preparatów. Dopiero tak wybrane związki przekazywane będą do badań *in vivo*. W badaniach, których dotyczy niniejszy wniosek, zostanie użyty jeden szczep myszy.

Zasada ograniczenia: Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań, jak również dostępnej literatury wiadomo, iż zaplanowane liczebności zwierząt przypadających na jeden punkt czasowy pobrania materiału (5) są minimalne, lecz wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnych analiz farmakodynamicznych (np. wpływ zastosowanego związku z przeciwciałem anti-CD3 na poziom danej cytokiny). Ponadto, 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 (np. stabilność, czy odpowiednia dostępność biologiczna po podaniu doustnym). 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 przeszkolenie i doświadczenie w pracy na zwierzętach laboratoryjnych. Myszy będą pochodziły od certyfikowanych dostawców, ich hodowla będzie prowadzona w odpowiednich warunkach. 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 (materiał gniazdujący, drewniane klocki (gryzaki)). W sytuacji, gdy u zwierząt zostanie zaobserwowane pogorszenie stanu zdrowia, zostanie wdrożone wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Co bardzo ważne, 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. W pobranych próbkach osocza zostanie zbadany poziom związku oraz poziom wybranych substancji, tzw. cytokin, takich jak interferon gamma (IFN γ), czynnik martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF α), interleukina-2 (IL-2). Podane cytokiny zostaną oznaczone również w próbkach pochodzących ze śledzion. Analizy przeprowadzone będą przez osoby doświadczone w wykonywaniu tego rodzaju badań, przy użyciu specjalistycznej aparatury badawczej.

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.