

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wyznaczenie maksymalnej tolerowanej dawki związków w organizmie myszy
2. Czas trwania projektu: 2 lata
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): toksyczność, związki przeciwnowotworowe, onkologia
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.

Badania przedstawione we wniosku mają na celu określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD, ang. *Maximum Tolerated Dose*) nowych, oryginalnych związków, w organizmie myszy. Związki jakie będą testowane na zwierzętach, przeszły pozytywnie selekcję w testach *in vitro*, potwierdzających ich specyficzne, selektywne, antynowotworowe działanie. Ponadto, przeprowadzone badania farmakokinetyczne, pozwoliły na dalszą ich selekcję ze względu na korzystne parametry ADME (ang. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*).

W doświadczeniu, zwierzętom będą podawane badane związki w różnych stężeniach, w celu określenia ich toksyczności. Uzyskane wyniki pozwolą na przeprowadzenie dalszych etapów projektu, potwierdzających aktywność przeciwnowotworową ww. związków w modelach onkologicznych, przy jednoczesnym ograniczeniu skutków niepożądanych. To z kolei pozwoli na wyselekcjonowanie związku

o wysokim potencjale przeciwnowotworowym i wprowadzenie go do pierwszej fazy badań klinicznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

480, mysz domowa (*Mus musculus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania przedstawione w obecnym wniosku zostaną przeprowadzone w oparciu o zasady 3R (replacement, reduction, refinement) – zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia:

ZASTĄPIENIE: W trakcie realizowanego eksperymentu użyte zostaną związki, które przed zastosowaniem w modelach zwierzęcych zostały wyselekcjonowane na drodze licznych testów zarówno w modelach *in silico*, jak również w modelach *in vitro*. W początkowych etapach badane preparaty zostały zaprojektowane przy pomocy odpowiednich programów komputerowych. Modelowanie komputerowe (modele *in silico*) pozwalają na zaprojektowanie cząsteczek o wysokiej selektywności. Kolejnym etapem jest synteza związków i selekcja w testach *in vitro* tych, które wykażą najkorzystniejsze parametry dotyczące aktywności, specyficzności i stabilności. Dla wybranych związków potwierdzona będzie także biodostępność w badaniach farmakokinetycznych *in vivo*. Związki które będą testowane w opisanym projekcie zostały wyselekcjonowane na podstawie wszystkich wymienionych badań.

OGRANICZENIE: Wyniki naszych dotychczasowych doświadczeń *in vivo* pozwalają stwierdzić, że przewidziane liczebności zwierząt przypadających na każdą grupę eksperymentalną są minimalne, ale wystarczające do otrzymania wiarygodnych wyników planowanych badań.

UDOSKONALENIE: Zwierzęta użyte do doświadczeń pochodzić będą z certyfikowanych źródeł, a w trakcie trwania eksperymentów będą pod stałą opieką weterynaryjną. Wykonywane na nich procedury będą przeprowadzone przez doświadczonych osoby które posiadają niezbędne do tego uprawnienia. Pozwoli to na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem, czy też bólem. Środowisko myszy zostanie wzbogacone o materiał gniazdujący oraz klocki drewniane, co zapewni im urozmaicenie otoczenia oraz przyczyni się do poprawy ich dobrostanu. W przypadku zaobserwowania pogorszenia stanu zdrowia zwierząt, zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Na zakończenie eksperymentu, przewidziano

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

pośmiertne pobranie tkanek do dalszych analiz, tj. krew - analiza poziomu związków oraz biomarkery (np. stanu zapalnego) w osoczu, narządy wewnętrzne – ocena makroskopowa oraz biomarkery (ekspresja wybranych białek).

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.