

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

## 1. Tytuł projektu:

Pilotażowe porównawcze badania toksykologiczne niskocząsteczkowych inhibitorów arginazy

## 2. Czas trwania projektu:

2 lata

## 3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów):

toksykologia, inhibitor arginazy, toksyczność ostra, toksyczność przewlekła

## 4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych):

### B. Badania translacyjne lub stosowane

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 przedstawionych doświadczeń jest wytypowanie związku rezerwowego (dla obecnie rozwijanej przez cząsteczki wiodącej) o zbliżonej aktywności farmakodynamicznej oraz lepszym profilu toksykologicznym spośród trzech wybranych związków. Związki te zostały wytypowane na podstawie wykonanych dotychczas badań in vitro i in vivo, obejmujących oznaczenie aktywności inhibicyjnej wobec rekombinowanej arginazy, wykluczenie cytotoksyczności, ocenę profilu PK/PD oraz biodostępności drogą dożołądkową.

W pierwszej kolejności wykonane zostanie badanie toksyczności ostrej, obejmujące jednokrotne podanie drogą pokarmową trzech związków badanych w trzech wybranych dawkach oraz 7-dniową obserwację. Badanie to dostarczy informacji o zależności objawów toksycznych od zastosowanej dawki. Próbkę tkanek zebrane w trakcie trwania doświadczenia pozwolą oszacować profil eliminacji związków oraz wykonać dodatkowe badania biochemiczne ex vivo. Do kolejnego etapu przejdą dwa najlepiej rokujące związki.

Kolejnym etapem będzie zbadanie toksyczności przewlekłej, obejmujące codzienne podawanie związków drogą pokarmową przez okres 3 tygodni w trzech wybranych dawkach. Celem tego badania będzie ocena toksyczności związków podawanych wielokrotnie w dawkach niższych niż w badaniu 7-dniowym. Założenie eksperymentu jest takie, że dawka najmniejsza nie powinna wywoływać działania szkodliwego, a największa powinna działać toksycznie, lecz nie powodować śmierci zwierząt. Badanie to pozwoli na oszacowanie zakresu bezpiecznych dawek do wielokrotnego, codziennego podawania drogą dożołądkową.

Na podstawie wyników opisanych doświadczeń wyłoniony zostanie związek o najlepszym profilu toksykologicznym. Zebrane dane pozwolą zaprojektować właściwe doświadczenia toksykologiczne w standardzie GLP i umożliwią dalszy rozwój wytypowanego związku rezerwowego.

Procedury zaplanowane w powyższym doświadczeniu klasyfikowane są jako „Badania translacyjne lub stosowane” zgodnie z pkt. 3 ustawy z dnia 15 stycznia 2015 roku „o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych”.

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

230 szczurów Wistar

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

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazie danych: PubMed, ScienceDirect i Google Scholar.

Wykorzystałem słowa kluczowe: „preliminary MTD study”, „arginase AND inhibitor AND toxicity”, „toxicology studies in rats”, „dose range finding studies”, „arginase inhibitor AND toxokinetics” i in.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że: podjęte badania mają charakter

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

innowacyjny, testowane związki mają wysoki potencjał aplikacyjny w nowoczesnych terapiach przeciwnowotworowych.

Brak jest danych dotyczących: ostrej i przewlekłej toksyczności badanych związków.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: wyłonienie związku o potencjalnie lepszym profilu toksykologicznym niż rozwijana cząsteczka wiodąca.

#### *Zasada zastąpienia*

Z uwagi na specyfikę badań toksykologicznych, w których dokonuje się opisu możliwych działań niepożądanych u zwierząt modelowych, nie jest możliwe ich wykonanie w układzie in vitro. Nie ma możliwości zastosowania żadnych metod alternatywnych niewymagających wykorzystania zwierząt laboratoryjnych, ponieważ badania te dostarczą danych potrzebnych do modelowania dawki do zastosowania u ludzi.

#### *Zasada ograniczenia*

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na możliwej najniższej liczbie zwierząt umożliwiającej statystyczną interpretację wyników, uwzględniając, że są to badania pilotażowo-skriningowe. Wytypowanie do zbadania związku zostały wyselekcjonowane spośród kilkuset innych poddanych badaniom in vitro.

#### *Zasada udoskonalenia*

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane w sposób ograniczający do minimum stres i dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniach. Osoby mające wykonywać zaplanowane czynności mają wieloletnie doświadczenie w pracy ze szczurami laboratoryjnymi.

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.