

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Badanie dawkozależnej aktywności przeciwnowotworowej związku w mysim modelu onkologicznym

2.Czas trwania projektu: 1 rok

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): ksenograft, rak jelita grubego, aktywność przeciwnowotworowa, 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.

Na podstawie przeprowadzonych badań *in vitro*, a także *in silico*, wyselekcjonowano związek charakteryzujący się korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz przeciwnowotworowymi *in vitro*. W kolejnym etapie prac nad tym preparatem planuje się zbadać jego działanie na myszach z podskórnie zaszczepionymi komórkami nowotworowymi

Aktywność przeciwnowotworowa związku zostanie sprawdzona u myszy w modelu ksenograftu – z zaszczepionymi podskórnie ludzkimi komórkami HCT116 (rak jelita grubego); oprócz linii macierzystej, planuje się użyć również linię komórkową z mutacją w genie, będącym niejawnym celem molekularnym. Spodziewane jest zaobserwowanie różnic w działaniu przeciwnowotworowym związku badanego u myszy z zaszczepionymi podskórnie komórkami HCT116 oraz HCT116mut. W związku z rodzajem doświadczenia, z uwagi na fakt wszczepienia ludzkich linii komórkowych, konieczne będzie użycie myszy z niedoborem odporności, by nie doszło do odrzucenia zaszczepionych komórek HCT116 (linii macierzystej i z mutacją).

W badaniu, którego dotyczy wniosek, planuje się zbadać działanie przeciwnowotworowe trzech dawek

związku badanego (30 mg/kg, 100 mg/kg, 300 mg/kg), podawanego raz dziennie. Wyniki niniejszego doświadczenia dostarczą istotne informacje niezbędne w pracach mających na celu wprowadzenie związku do dalszych analiz przedklinicznych oraz badań klinicznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

96; mysz domowa (samice) *Mus musculus*; szczep z niedoborem odporności: SCID/beige.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Pomimo stale zachodzącego postępu dotyczącego metod badawczych *in vitro* oraz *in silico* w procesie opracowywania nowych, potencjalnych leków charakteryzujących się aktywnością przeciwnowotworową u ludzi, nieodzownym pozostaje wykonanie doświadczeń na zwierzętach. Wynika to z faktu, iż nawet najbardziej dokładny model nie może w pełni odzwierciedlić złożoności żywego organizmu, która dotyczy np. procesów ADME – w związku z tym wyniki takie nie mogłyby stanowić jedynej podstawy do wykonania badań z udziałem pacjentów cierpiących na daną chorobę.

Zarówno analiza rynku oraz literatura dotycząca (niejawnego) celu terapeutycznego, a także bazy danych dotyczących zabezpieczonych własności intelektualnych świadczą o tym, iż cel projektu cechuje oryginalność. Przy przygotowywaniu niniejszego wniosku dokonano przeszukania stron internetowych takich jak centerwatch.com, cancerresearch.org oraz baz danych zawierających pozycje literaturowe (m.in. PubMed, PubMed Central), używając następujących słów kluczowych: *isogenic cancer cell*, *anticancer drug*, *small molecule*, *subcutaneous xenograft*, *transcription factor*, *gene expression profile*, *HCT116 isogenic cells*.

Wyniki z przeprowadzonego eksperymentu poszerzą wiedzę dotyczącą nowych obszarów terapeutycznych badanych związków. Uzyskane wyniki będą mieć duże znaczenie dla przyspieszenia wejścia badanego związku w fazę badań klinicznych.

Eksperyment przedstawiony w niniejszym wniosku zaplanowano tak, by w maksymalnym stopniu ograniczyć cierpienie zwierząt doświadczalnych: badania zostaną przeprowadzone zgodnie z zasadą 3R – zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (*replacement, reduction, refinement*):

ZASTĄPIENIE: Do zaplanowanego badania wytypowano związek, co do którego istnieje wysokie prawdopodobieństwo silnego działania przeciwnowotworowego w stosunku do komórek o określonym profilu ekspresji genów. Preparat przeszedł restrykcyjną selekcję w licznych testach *in silico* oraz *in vitro* przed przekazaniem do badań na zwierzętach.

OGRANICZENIE: Liczebność zwierząt w każdej z grup w eksperymencie została oszacowana na podstawie wykonanych odpowiednich przeliczeń. Podobnie, w oparciu o wcześniej wykonane badania w tym modelu ksenograftu wiadomo, że podana minimalna liczebność pojedynczej grupy pozwoli na uzyskanie wiarygodnych wyników. Badany związek będzie podawany jeden raz dziennie.

UDOSKONALENIE: Myszy będą pochodziły od certyfikowanych dostawców, zaś w czasie eksperymentu będą

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

przebywały pod stałą opieką weterynaryjną. Wszystkie procedury zostaną przeprowadzone przez wykwalifikowany i doświadczony personel zwierzętarni, co ograniczy do minimum ból i dystres zwierząt. Myszy będą utrzymywane w środowisku wzbogaconym o odpowiednie materiały gniazdowe, tunele, oraz drewniane klocki, co z kolei sprzyjało będzie odpowiedniemu dobrostanowi. Jeżeli zostanie stwierdzone pogorszenie stanu zdrowia myszy, zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Również myszy z guzami o objętości przekraczającej 2000 mm³ zostaną poddane eutanazji. Na zakończenie eksperymentu przewidziane zostało cechujące się małą inwazyjnością pobranie materiału (np. krew, wybrane narządy, guzy) do dalszych badań.

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.