

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projekt: Badanie właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych nowych związków będących potencjalnymi kandydatami w terapiach przeciwnowotworowych

1. Czas trwania projektu: 4 lata

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): farmakokinetyka, farmakodynamika, związki małocząsteczkowe, onkologia

2. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): F

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.

W ramach obecnego projektu prowadzone są badania nad modyfikacją metabolizmu komórkowego, hamowaniem kinaz białkowych, czy też indukcją zmian epigenetycznych w komórkach nowotworowych, które prowadzą do zahamowania rozwoju guzów nowotworowych.

W obecnym projekcie wykorzystywane będą związki, które po przejściu przez serię testów w modelach *in silico* oraz *in vivo*, otrzymają najlepsze oceny potwierdzające ich aktywność, specyficzność oraz stabilność, zostaną wytypowane do dalszych analiz w modelach *in vivo*.

Stosowane powszechnie w badaniach modele *in vitro* niestety nie są w stanie w pełni odzwierciedlić wszystkich zachodzących w modelach *in vivo* procesów, a przede wszystkim zależności jakie pomiędzy nimi występują. Dlatego koniecznym jest wykonywanie badań organizmach żywych, które w pełni odzwierciedlają te zjawiska i pozwalają na wiarygodne analizy dotyczące procesów wchłaniania, metabolizmu, biodystrybucji oraz



wydalania (ADME).

W ramach obecnego projektu, w trakcie pojedynczego eksperymentu zwierzęta otrzymają pojedynczą dawkę związku i w odpowiednich punktach czasowych zostanie pobrana od każdego zwierzęcia krew, a po jego uśmierceniu również wybrane narządy. Następnie krew oraz tkanki zostaną poddane analizom farmakokinetycznym, dzięki którym możliwe będzie określenie profilu zmian stężenia badanego związku w czasie. Na tym samym materiale możliwe będzie wykonanie również analiz farmakodynamicznych, dzięki którym z kolei określona zostanie korelacja pomiędzy stężeniem związku w badanej tkance a poziomem odpowiednich biomarkerów.

Celem planowanych badań jest poznanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych nowych związków w mysim modelu *in vivo*. Umożliwi to wybór związków do dalszych badań *in vivo* dotyczących aktywności przeciwnowotworowej oraz opracowanie nowych produktów leczniczych stosowanych w onkologii.

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

2 160 myszy: myszy z wybranego szczepu (C57BL/6, Swiss, Balb/c, CD-1)

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

Dane pochodzące z analizy rynku, a także literatura dotycząca celu terapeutycznego i liczne bazy danych dotyczące zabezpieczonych własności intelektualnych wskazują, że celem opisanego w obecnym wniosku projektu, jakim jest utworzenie nowych, małowartościowych związków o działaniu antynowotworowym, będzie zainteresowanych wielu odbiorców, do których zaliczane są przede wszystkim kliniki onkologiczne oraz sami pacjenci.

W trakcie prowadzenia obecnego projektu zastosowane będą liczne techniki mające na celu jak najlepsze zastosowanie zasad 3R (replacement, reduction, refinement).

Zasada zastąpienia: W obecnym projekcie wykorzystywane będą na początkowych etapach doświadczeń przede wszystkim modele *in silico*, a tak że modele *in vitro*. Używając technik modelowania komputerowego zaprojektowane zostaną cząstki, które będą spełniać określone kryteria dotyczące struktury badanych preparatów, dzięki czemu już na tym etapie zapewnione będzie zwiększenie specyficzności działania badanych związków. Z kolei dzięki badaniom prowadzonym na modelach *in vitro* w sposób szybki, ale jednocześnie pozwalający na redukcję zużycia zwierząt w trakcie doświadczenia, wykonane zostaną analizy badające aktywność, cytotoksyczność, stabilność oraz specyficzność związków.

Zasada ograniczenia: Dotychczasowe doświadczenia pozwalają stwierdzić, że przewidziane liczebności zwierząt przypadających na punkt czasowy (tj. 3) są minimalne, ale wystarczające do wyznaczenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i nie wpływające na wiarygodność otrzymanych wyników. Tylko związki spełniające określone kryteria w modelach *in silico* oraz *in vitro*, będą poddane ocenie parametrów farmakokinetycznych przy użyciu zwierząt modelowych takich jak myszy. Pozwoli to również na zmniejszenie już na wczesnych etapach prowadzonych eksperymentów, liczbę użytych zwierząt w celu wytypowania związku o najlepszych parametrach fizykochemicznych, który następnie może zostać użyty do

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



dalszych analiz onkologicznych.

Zasada udoskonalenia: Badania farmakokinetyczne będą prowadzone na zwierzętach pochodzących z certyfikowanych źródeł, hodowanych w odpowiednich dla danego gatunku warunkach, przez doświadczonych osoby, co pozwoli na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem czy bólem. Zastosowanie wzbogacenia (materiał gniazdujący, klocki z drewna osikowego) zapewni niezbędne urozmaicenie środowiska gryzoni, przyczyniając się do poprawy ich dobrostanu.