

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu **Ocena zdolności biotransformacyjnej Givinostatu, inhibitora deacetylaz histonów, u myszy z delecją genu *Marc2***

1.

2. Czas trwania projektu 1 miesiąc

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) biotransformacja leków, inhibitory deacetylaz histonów,

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) .....A – badania podstawowe - onkologia.....

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.

Acetylacja/deacetylacja histonów katalizowana przez acetylotransferazy (HATs) i deacetylazy (HDACs) histonów odgrywa istotną rolę w epigenetycznej regulacji ekspresji genów. Enzymy te pełnią funkcję odpowiednio aktywatorów i represorów transkrypcji. Zaburzenia funkcji tych enzymów prowadzić mogą do rozwoju licznych chorób, w tym nowotworowych. W tkance nowotworowej często obserwuje obniżenie poziomu acetylacji histonów na skutek nadekspresji białek HDACs. Z tego powodu rozwijane są związki drobnocząsteczkowe, które w sposób specyficzny hamują HDAC. Jednym z inhibitorów HDAC jest ITF2357 (Givinostat) opracowany przez firmę Italfarmaco, dla którego dotychczas wykazano aktywność przeciwzapalną, anty-angiogenną i przeciwnowotworową. Związek ten jest testowany w licznych badaniach klinicznych II fazy (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ITF2357>), głównie dla nowotworów hematologicznych. **Celem niniejszego badania jest sprawdzenie czy kompleks białkowy mARC jest odpowiedzialny za transformację ITF2357 z formy nieaktywnej do aktywnej.** Kompleks ten ma zdolność do przeprowadzania reakcji aktywacji proleków zawierających

amidoksymową grupę funkcyjną. Dysponujemy szczepem KO *Marc2* u którego potwierdziliśmy upośledzenie takiej zdolności biotransformacyjnej dla kilku wzorcowych związków. Dotychczas nie udowodniono w jaki sposób ITF2357 jest transformowany z proleku do formy aktywnej a niniejszy projekt ma sprawdzić czy ta konwersja jest mediowana przez kompleks mARC. Przewidujemy, że niniejsze badanie poszerzy wiedzę na temat endogennej roli kompleksu mARC oraz wyjawy sposób aktywacji ITF2357.

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

Mysz domowa (*Mus musculus*) – 30 szt.

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

Myszy laboratoryjne są najczęściej stosowanym modelem oceny działania leków *in vivo*. Doświadczenie pozwoli ocenić w jakim stopniu białko Marc2 to jest konieczne do aktywacji leku ITF2357 (Givinostat). Ze względu na fakt, że działanie terapeutyczne ma metabolit substancji podawanej zwierzętom, nie można dokonać oceny *in vitro*. Konieczne jest sprawdzenie, jak zwierzęta z defektywnym genem *Marc2* reagują na podany związek. Do tej pory takie badania nie były przeprowadzone w modelu zwierzęcym. Myszy są najniższym ewolucyjnie organizmem, na którym można uzyskać wyniki możliwe do przetransponowania na człowieka (**ZASTĄPIENIE**). Liczbę zwierząt ograniczono do absolutnego minimum. Zastosowano schemat, który jest wykorzystywany m.in. w ocenie biodystrybucji farmaceutyków. Dotychczasowe badania wskazują, że brak funkcjonalnego białka Marc2 powinien w istotny sposób wpływać na aktywację leku ITF2357, stąd proponowana mała liczba osobników w każdym punkcie czasowym (**OGRANICZENIE**). Wszystkie osobniki będą znajdowały się pod opieką doświadczonych pracowników, w tym także pod specjalistyczną opieką lekarsko – weterynaryjną. Zaproponowano takie czynności w trakcie eksperymentu, by jak najbardziej złagodzić dotkliwość procedury. Jakkolwiek nie spodziewamy się takiego przebiegu eksperymentu, w przypadku zaobserwowania zmian mogących świadczyć o gwałtownym pogorszeniu stanu zdrowia zwierzęcia, mysz zostanie niezwłocznie poddana eutanazji. (**UDOSKONALENIE**).

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

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.