

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Badania interakcji i zależności PK/PD inhibitorów fosfodiesteraz w mysim modelu autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

2.Czas trwania projektu **4 lata**.....

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **inhibitory fosfodiesterazy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, farmakokinetyka**.....

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.

Choroby o podłożu immunologicznym, takie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW), stanowią w dzisiejszych czasach duże wyzwanie dla zespołów badawczych poszukujących nowych metod leczenia tych chorób. W przypadku słabej/niezadowolającej odpowiedzi na terapię, AZW może doprowadzić do marskości wątroby i w konsekwencji konieczności przeszczepienia narządu. Obecnie najczęściej stosowanymi w tej chorobie lekami są glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne, których przyjmowanie wiąże się jednak z występowaniem licznych działań niepożądanych i niepewną skutecznością.

Fosfodiesterazy (PDE) od kilku lat stanowią nowy cel terapeutyczny w chorobach autoimmunologicznych. Inhibitory tych enzymów mogą stać się alternatywą dla leków steroidowych czy immunosupresyjnych lub umożliwić zmniejszenie ich dawek w chorobach o podłożu zapalnym i immunologicznym. Celem planowanych

badania jest ocena skuteczności oraz interakcji wybranych selektywnych inhibitorów PDE w eksperymentalnym modelu AZW. Dzięki oznaczeniu stężeń związków badanych oraz markerów uszkodzenia wątroby możliwe będzie przeprowadzenie analizy farmakokinetyczno/farmakodynamicznej, która pozwoli ocenić siłę działania badanych związków oraz charakter interakcji występujących między selektywnymi inhibitorami różnych PDE. Nagromadzony materiał badawczy pozwoli odpowiedzieć na pytanie czy inhibitory PDE mogą stanowić nowy potencjalny sposób leczenia AZW oraz wyselekcjonować nowy inhibitor PDE3/4/7 do dalszych badań.

Ostre zapalenie wątroby nie wiąże się z odczuwaniem bólu, lecz może skutkować uczuciem zmęczenia oraz brakiem łaknienia u badanych zwierząt. Niemniej jednak, czas od indukcji choroby do humanitarnego uśmiercenia myszy został ograniczony do minimum.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 688 myszy szczepu BALB/c.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO; PUBMED; ScienceDirect; Web of Science. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: hepatitis model, PDE inhibitors, autoimmunity, pharmacokinetics. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzono, że w przypadku myszy, ze względu na małą objętość krwi oraz tkanek, jaką można uzyskać od jednego zwierzęcia, w badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych konieczne jest poświęcenie zwierzęcia na każdy punkt czasowy, celem otrzymania wystarczającej ilości materiału biologicznego do oznaczenia stężenia badanego związku lub markerów uszkodzenia wątroby. Mysz jest zwierzęciem o najniższym możliwym poziomie rozwoju, u którego można wywołać model autoimmunologicznego zapalenia wątroby podaniem konkanawaliny A. Liczba myszy planowana do doświadczeń farmakodynamicznych (po 10 zwierząt na każdy punkt czasowy) oraz farmakokinetycznych (po 3 na każdy punkt czasowy) jest minimalna z punktu widzenia prawidłowej oceny statystycznej uzyskanych wyników. Na podstawie

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

przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono również, że przedstawione we wniosku procedury są szeroko stosowane w badaniach farmakodynamicznych nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu w terapii schorzeń wątroby w laboratoriach na całym świecie.

W badaniach testowane będą związki stosowane w leczeniu w dawkach nietoksycznych dla zwierząt oraz jeden najaktywniejszy, spośród około 200 nowo zsyntetyzowanych związków, który zostanie wytypowany na podstawie wyników badań *in vitro*. W trakcie badań zostaną podjęte wszelkie działania mające na celu ograniczenie bólu czy stresu zwierząt. Zapalenie wątroby przebiega bez odczuwalnego bólu, lecz skutkuje ono uczuciem zmęczenia oraz brakiem łaknienia. Czas od indukcji choroby do humanitarnego uśmiercenia został ograniczony do minimum. Uśmiercenie zwierząt nastąpi w stanie głębokiej narkozy wywołanej podaniem środka znieczulającego. Brak jest danych dotyczących alternatywnych metod badawczych w zakresie poznania farmakokinetyki oraz skuteczności związków egzogennych w żywym organizmie na zwierzętach o niższym stopniu rozwoju niż myszy w modelu zapalenia wątroby. Badania *in silico* oraz *in vitro* dostarczają jedynie orientacyjnych danych na temat farmakokinetyki badanych związków, często niepotwierdzających się w warunkach *in vivo*.

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.