

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Ocena biologicznej aktywności innowacyjnych inhibitorów kinaz z rodziny TAM, jako potencjalnych kandydatów na lek w terapii białaczek i nowotworów litych”
2. Czas trwania projektu: 01.12.2020 - 31.12.2023
3. Słowa kluczowe: leki przeciwnowotworowe, białaczki i nowotwory lite
4. Cel projektu (art. 3 ustawy): B. Badania translacyjne lub stosowane, kategoria: nowotwór człowieka (2.3)
5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Nowotwory stały się jedną z najczęstszych chorób na świecie, dorównując częstości występowania zaburzeń układu krążenia czy cukrzycy. Pomimo ogromnego postępu medycyny, wciąż istnieje duże zapotrzebowanie na nowe i skuteczne leki przeciwnowotworowe. Badania wskazują, że szlaki zależne od kinaz TAM pełnią istotną rolę w przebiegu wielu nowotworów, zarówno guzów litych (np. rak płuca), jak i białaczek (np. ostra białaczka szpikowa) oraz są atrakcyjnym celem w terapii tych chorób. Badanie ma na celu określenie właściwości przeciwnowotworowych rozwijanych przez wnioskodawcę innowacyjnych inhibitorów kinaz z rodziny TAM, jako potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów onkologicznych.

Doświadczenie będzie się składało z 3 etapów:

1. badanie pilotażowe - ocena tumorogenności trzech linii nowotworowych; zwierzęta zostaną zaszczerpione podskórnie komórkami nowotworowymi celem obserwacji kinetyki wzrostu guza i wybrania odpowiedniej liczby komórek i modelu do kolejnych etapów badań;

2. badanie efektywności - ocena aktywności przeciwnowotworowej leków na trzech modelach; zwierzęta zostaną zaszczerpione podskórnie komórkami nowotworowymi, a po wykształceniu guzów będą otrzymywać codziennie, przez okres do 4 tyg., inhibitory celem oceny zahamowania wzrostu guza;

3. badanie PK/PD - ocena profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego leków na jednym wybranym modelu nowotworowym; zwierzęta zostaną zaszczerpione podskórnie komórkami nowotworowymi, po wykształceniu guzów otrzymają jednorazową dawkę inhibitora, a następnie w wybranych punktach czasowych pobrane zostaną tkanki do oceny stężenia związków oraz stopnia zahamowania szlaków sygnałowych.

Prawdopodobne szkody, które mogą być wyrządzone zwierzętom, zostaną zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu tj. możliwości opracowania nowego leku przeciwnowotworowego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 540 myszy domowych (*Mus musculus*), szczep wsobny SCID.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada ograniczenia wykorzystanych zwierząt została spełniona poprzez wybór zwierząt jednorodnych genetycznie (myszy szczepu wsobnego) oraz redukcję ich liczby do wymaganego statystycznie minimum. Dodatkowo zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i kilkunastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego typu badań, zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów oraz zminimalizuje ryzyko potrzeby ewentualnego powtórzenia badania i użycia dodatkowych zwierząt. Doświadczenie zostanie przeprowadzone na myszach o odpowiednim statusie zdrowotnym, pochodzących z certyfikowanej hodowli europejskiej.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału nie jest w tym przypadku możliwa. Nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie. Biorąc pod uwagę, że badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest niezbędny. Przed przystąpieniem do wnioskowanych badań przeprowadzono badania *in vitro* (opisane w pkt 9 wniosku), farmakokinetyczne badania *in vivo*, w wyniku których wyselekcjonowano związki o najlepszej aktywności i biodostępności do badań aktywności przeciwnowotworowej, a także wyznaczono *in vivo* maksymalną tolerowaną dawkę dla wybranych, po badaniu PK, związków.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została spełniona poprzez stałe podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni. Wszyscy pracownicy przechodzą regularne szkolenia merytoryczne i praktyczne, doskonalące umiejętności oraz pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami. Zwierzęta będą miały zapewniony, zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE oraz nowej Ustawy z dn. 15 stycznia 2015r, wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe i urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe lub drewniane rolki służące do zabawy i jako schronienie, domki oraz huśtawki). Warunki doświadczenia zostały dobrane zgodnie z dobrą praktyką prowadzenia badań na zwierzętach, odpowiednio do wybranego gatunku zwierzęcia, by zminimalizować do minimum stres zwierzęcia.

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.