

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Ocena farmakokinetyki i efektu hipoglikemicznego kabozantynibu u szczurów z cukrzycą”

2. Czas trwania projektu 1.02.2019-15.12.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) kabozantynib, cukrzyca, hipoglikemia, szczury

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) B; [PT31] „Badania translacyjne lub stosowane” (Badania stosowane); Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego lub zaburzenia metabolizmu u człowieka.”

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.

Celem doświadczenia jest określenie wpływu cukrzycy na losy leku: kabozantynibu oraz jego aktywnego metabolitu, a także ocena działania hipoglikemicznego leku w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cukrzyca jest związana z licznymi zmianami, które mogą wpływać na: wchłanianie, rozmieszczenie w organizmie, metabolizm i wydalanie. W licznych badaniach potwierdzono wpływ wymienionych zmian na losy leków, a do tej pory nie ma przeprowadzonych badań dotyczących kabozantynibu (KB), inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI), najnowszej cząsteczki stosowanej w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego (mRCC, ang. *metastatic renal cell carcinoma*). W badaniach nad innymi

cząsteczkami z grupy TKI wykazano efekt hipoglikemiczny jako działanie niepożądane, jednak dla KB nie oceniono efektu hipoglikemicznego.

Korzyści z przeprowadzonego badania wiążą się z uzyskaniem informacji czy cukrzyca może zwiększać stężenie leku we krwi co może wiązać się z koniecznością obniżenia dawki leku u pacjenta oraz w jakim stopniu kabozantynib jako lek przeciwnowotworowy obniża poziom glukozy.

Przewidywane szkody podczas proponowanego doświadczenia mogą wiązać się z dystresem zwierząt podczas podawania leków oraz pobierania próbek krwi, jednak wszystkie procedury zostały zaplanowane z jak najmniejszą inwazyjnością.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

16 dorosłych szczurów wędrownych *Rattus norvegicus* (16 samców) z kolonii szczurów *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF), stado krewniacze linii szczurów *Zucker*:

grupa 1: testowana grupa szczurów (otyłe homozygoty z cukrzycą) n=8;

grupa 2: porównawcza grupa szczurów (chude heterozygoty bez cukrzycy) n=8.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W celu zapewnienia optymalnego dobrostanu, szczury będą utrzymywane w grupach po 2 osobniki tej samej płci w klatkach zawierających wzbogacenia (klocki drewniane, rurki). Planowane jednorazowe podanie kabozantynibu w dawce 30 mg/kg m.c. nie wywołuje u zwierząt stwierdzanych klinicznie efektów ubocznych. Natychmiast po pobraniu ostatniej próbki krwi szczury zostaną poddane eutanazji w celu oceny histopatologicznej tkanek: mózg, wątroba, nerki (procedura pośmiertna).

Sposób realizacji zasady 3R

1. Udoskonalenie

- Zastosowanie w doświadczeniu zwierząt z modelem cukrzycy: Szczur wędrowny *Rattus norvegicus* z kolonii szczurów *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF), otyłe homozygoty z cukrzycą, stado krewniacze linii szczurów *Zucker*, n=8.

- Grupę kontrolną stanowić będą: Szczur wędrowny *Rattus norvegicus* z kolonii szczurów *Zucker*

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

Diabetic Fatty (ZDF), chude heterozygoty bez cukrzycy, stado krewniacze linii szczurów *Zucker*, n=8.

- Została zminimalizowana objętość krwi pobieranej od zwierząt (ale niezbędnej do przeprowadzenia prawidłowej analizy stężenia leku) w wyniku poprawy warunków analitycznych poprzez walidację metody HPLC wymagającej 100 μ L (0,1 ml) krwi.

2. Ograniczenie

- Do doświadczeń włączono 2 grupy po 8 osobników, w celu uzyskania wiarygodnych, istotnych statystycznie wyników.

- Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza, jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

3. Zastąpienie

- nie można zastosować metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów (ocena wpływu cukrzycy na farmakokinetykę leku) bez wykorzystania zwierząt doświadczalnych, co wynika z niemożności obserwacji *in vitro/in silico* pełnego spektrum zmian jakie w organizmie powoduje cukrzyca, jak również braku możliwości oceny ich wpływu na farmakokinetykę leku w warunkach innych niż *in vivo*.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

X NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.