

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Ocena biologicznej aktywności inhibitorów enzymu ścieżki degradacji białek na modelach nowotworowych.

2.Czas trwania projektu: 30.07.2017-31.12.2020

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): leki przeciwnowotworowe

4.Cel projektu (art. 3 ustawy): B. Badania translacyjne lub stosowane

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Szlak degradacji białek w komórce działa nieprawidłowo w wielu komórkach nowotworowych m.in. w raku jelita grubego, prostaty, płuca, piersi, szpiczaku mnogim, chłoniakach B-komórkowych i ostrej białacze szpikowej. Dotychczas opracowane terapie m.in. bortezomib (inhibitor proteasomu), podawane są dożylnie i charakteryzują się znacznymi efektami ubocznymi. Prowadzimy badania mające na celu opracowanie specyficznych i selektywnych związków, które mogą stanowić nową korzystną terapię dla pacjentów cierpiących na nowotwory. Doświadczenie będzie się składało z 3 etapów:

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

2. badanie PK/PD - ocena profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego leków na wybranych czterech modelach nowotworowych; zwierzęta zostaną zaszczerpione podskórnymi komórkami nowotworowymi, po wykształceniu guzów otrzymają jednorazową dawkę inhibitora, a następnie w wybranych punktach czasowych pobrane zostaną tkanki do oceny stężenia związków

3. badanie efektywności - ocena aktywności przeciwnowotworowej leków na wybranych czterech modelach (proc.3); zwierzęta zostaną zaszczerpione podskórnymi komórkami nowotworowymi, a po wykształceniu guzów będą otrzymywać przez okres do 3tyg. inhibitory celem oceny zahamowania wzrostu guza.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 1480 myszy szczepu wsobnego SCID, samice, wiek 8tyg., waga ok. 20-25g.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Zasada ograniczenia liczby wykorzystanych zwierząt do minimum została spełniona poprzez wybór gatunku zwierzęcia laboratoryjnego należącego do szczepu wsobnego, którego cechą jest jednorodność genetyczna osobników i powtarzalność uzyskiwanych wyników w obrębie badanej grupy. Również prowadzenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wieloletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego typu doświadczeń oraz wysoko wykwalifikowaną kadrę, pozwoli uniknąć niespodziewanych upadków zwierząt w trakcie eksperymentu i strat materiału.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału nie jest w tym przypadku do końca 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 badań na zwierzętach przeprowadzono badania *in vitro* (opisane w pkt 8 wniosku) oraz farmakokinetyczne badania *in vivo*, w wyniku których wyselekcjonowano najlepszych kandydatów do badań aktywności przeciwnowotworowej.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została spełniona poprzez podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni (wszyscy przeszli w ciągu 2015/2016r. szkolenia merytoryczne i praktyczne doskonalące umiejętności i 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). Warunki doświadczenia m.in. objętości podawanych substancji oraz ilość pobieranej krwi zostały dobrane zgodnie z dobrą praktyką prowadzenia badań na zwierzętach, odpowiednio do gatunku zwierzęcia, by zminimalizować do minimum stres zwierzęcia.