

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Selektywny inhibitor kinaz JAK w terapii *colitis***

2. Czas trwania projektu: **01.04.2017-31.12.2017**

3. Słowa kluczowe; inhibitor szlaku JAK/STAT, nieswoiste choroby zapalne jelit, *colitis*

4. Cel projektu:

Klasyfikacja celu procedur planowanych do wykonania w ramach doświadczenia: Cel badań- *Badania translacyjne lub stosowane*. Rodzaj badań- *Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego, z uwzględnieniem wątroby, u człowieka*.

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Choroby o podłożu zapalnym, dotyczą od 5 do 7% populacji. Na wrzodziejące zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*) w 2015r. cierpiało ponad 2,1mln osób. Nie ma skutecznej terapii choroby a szeroko stosowane kortykosterydy powodują szereg działań niepożądanych. Prowadzone badania mają na celu opracowanie selektywnego, drobnocząsteczkowego inhibitora kinaz JAK1 i JAK3 – związku CPL409116, pozwalającego na zmniejszenie wydzielania cytokin zapalnych regulowanych przez szlak JAK/STAT.

Aktywność związku wykazano w testach enzymatycznych oraz z wykorzystaniem modeli komórkowych. Związek nie wykazał toksyczności w badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych. Modele *in vitro* wykorzystujące aktywowane limfocyty T wykazały wysoką efektywność działania w hamowaniu wyrzutu cytokin prozapalnych. Uzyskane *in vitro* wyniki wskazują, że CPL409116 może znaleźć zastosowanie w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Celem naukowym doświadczenia jest określenie efektywności działania inhibitora CPL409116 do hamowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis*) u myszy, określenie korzyści z częstszego stosowania niższych dawek leku w odniesieniu do wyższej dawki jednorazowej oraz porównanie efektywności działania związku CPL409116 względem inhibitora referencyjnego. Wyniki tych badań przyczynią się do opracowania innowacyjnego leku w terapii *colitis* dostępnego dla pacjentów z krajów Unii Europejskiej.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniu planowane jest wykorzystanie 82 samców myszy laboratoryjnej szczepu BALB/c, w wieku 6-8 tygodni.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, zweryfikowano dane literaturowe dotyczące proponowanych badań i stwierdzono brak danych dotyczących wpływu związku CPL409116 na przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u myszy oraz człowieka i potwierdzono, że zaproponowany w doświadczeniu model myszy *colitis* jest powszechnie wykorzystywany w badaniach skuteczności opracowywanych leków. Na tym etapie badań model myszy nie może zostać zastąpiony alternatywnymi metodami badawczymi, które nie wymagają wykorzystania zwierząt w doświadczeniu. Potencjalne zastosowanie badanych związków u ludzi jest doustne, dlatego w celu określenia lokalnego wpływu leków (na przewód pokarmowy) konieczne jest ich podawanie tą samą drogą u zwierząt. W celu złagodzenia dotkliwości procedur i ograniczenia liczby wykorzystanych zwierząt, początkowe etapy badania efektu terapeutycznego badanych związków zostały wykonane na modelach komórkowych *in vitro*. W badaniach tych wykluczono cytotoksyczność badanego związku. Związek badany- CPL409116, nie wykazał toksyczności na liniach komórkowych HEK293 i HUVEC. W doświadczeniu zaplanowano wykorzystanie minimalnej liczby zwierząt, z która umożliwi uzyskanie istotnych statystycznie wyników. Myszy utrzymywane będą w warunkach, zapewniających dobrostan zwierząt. Zaplanowane procedury, o kategorii dotkliwości- łagodne, zaprojektowano tak, by możliwie maksymalnie ograniczyć ból, cierpienie i stres zwierząt a w przypadku zaobserwowania, nieporządnych skutków ubocznych- toksyczności podawanych związków zaplanowano wczesne i humanitarne zakończenie procedur. Wszystkie procedury zostaną przeprowadzone przez kompetentny personel z wieloletnim doświadczeniem w pracy ze zwierzętami.