

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Farmakokinetyka innowacyjnych inhibitorów kinazy PI3 delta, potencjalnych kandydatów na lek w terapii chorób o podłożu zapalnym”
2. Czas trwania projektu: 01.07.2019 - 31.12.2021
3. Słowa kluczowe: farmakokinetyka, rozwój leku, inhibitory kinazy PI3K
4. Cel projektu (art. 3 ustawy): Badania translacyjne lub stosowane, kategoria: zaburzenia układu odpornościowego u człowieka

## 5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Celem naukowym doświadczenia jest wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych inhibitorów kinazy PI3K (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu, *ang. phosphatidylinositide 3-kinase*) jako potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów cierpiących na choroby o podłożu zapalnym. Kinaza PI3K należy do rodziny kinaz lipidowych, a jej izoforma delta jest szczególnie specyficzna dla komórek układu immunologicznego. Uważa się, że zablokowanie sygnału amplifikowanego przez tę kinazę może przynieść znaczący efekt immunosupresyjny. Prowadzone są już badania kliniczne inhibitorów kinaz PI3K u pacjentów chorych na astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, łuszczycę czy reumatoidalne zapalenie stawów. Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* pozwoliły nam na wyłonienie najbardziej efektywnych cząsteczek do dalszych badań przedklinicznych. Zaplanowane w niniejszym wniosku badanie ma na celu wyznaczenie profili farmakokinetycznych każdego związku w zależności od drogi podania. Określenie parametrów farmakokinetycznych dla badanych związków, będących kandydatami na lek innowacyjny, jest niezbędne ze względu na konieczność uzyskania informacji na temat zmian stężenia podanych związków w czasie w organizmie żywym. Ocena profilu PK rozwijanych leków jest jedną z podstawowych właściwości warunkujących dalszy rozwój preparatu. Badania te są konieczne również w celu wsparcia ustalania dawek do kolejnych etapów badań przedklinicznych m.in. badań toksykologicznych oraz badań klinicznych I fazy. Ponieważ przedmiotem planowanych badań są nowe, oryginalne związki o wielofunkcyjnym działaniu, nie jest znany ich los w żywym organizmie. Zgodnie z wymogami FDA i EMA konieczne są więc badania nad farmakokinetyką tych substancji. Nie jest możliwa zamiana zwierząt laboratoryjnych na inny model badawczy, gdyż przenikanie związków z miejsca podania do krwiobiegu, a następnie docelowych tkanek jest procesem niezwykle złożonym i zależnym od wielu czynników, których nie da się w pełni odwzorować w modelach *in vitro*. Liczba zwierząt została zredukowana we wniosku do

najmniejszej liczby pozwalającej na uzyskanie wyników istotnych statystycznie. Eksperyment zostanie przeprowadzony na myszach laboratoryjnych szczepu wsobnego BALB/c. Po aklimatyzacji z handlingiem myszy otrzymają związki drogą doustną, donosową lub dożylną, a następnie od 4 myszy w wybranych ośmiu punktach czasowych, pobrane zostaną tkanki do analizy (krew + narządy).

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 768 myszy domowych (*Mus musculus*), szczep wsobny BALB/c

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Zasada ograniczenia wykorzystanych zwierząt została spełniona m.in. poprzez redukcję ich liczby do wymaganego statystycznie minimum zapewniającego uzyskanie powtarzalnych wyników. Poza tym zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i kilkunastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu badań farmakokinetycznych zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów, minimalizując ryzyko potrzeby ewentualnego powtórzenia badania oraz użycia dodatkowych zwierząt. Doświadczenie zostanie przeprowadzone na myszach pochodzących z certyfikowanej hodowli.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału, nie jest możliwa w przypadku badań farmakokinetycznych, gdyż nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie: procesy rozpuszczania, wchłaniania, transportu aktywnego i pasywnego, metabolizmu, wydalania, transportu do tkanek. Biorąc pod uwagę, iż badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest konieczny.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została zapewniona m.in. poprzez podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni. Wszyscy pracownicy przechodzą regularne szkolenia merytoryczne i praktyczne, doskonalące umiejętności oraz pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami. Dodatkowo 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). Zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach, które zapewnią im stały dostęp do wody oraz pokarmu koniecznego do utrzymania zdrowia i witalności. Myszy nie będą również odczuwały dyskomfortu związanego ze środowiskiem. Będą miały zapewnioną wystarczającą przestrzeń, właściwe wyposażenie oraz możliwość kontaktów społecznych z innymi osobnikami w klatce. W przypadku zachorowania, bólu lub zranienia zapewniona będzie właściwa opieka. Dołożone zostaną wszelkie starania, aby odczucie strachu i stresu wyeliminować do minimum. Opisane w powyższych punktach procedury dobrane zostały tak, aby zwierzęta doświadczalne odczuwały jak najmniejszy dyskomfort. Jeżeli w toku prowadzenia badania zostaną wynalezione metody, które nie wpływając na wynik badania, pozwolą jednocześnie w większym stopniu ograniczyć udział zwierząt laboratoryjnych w doświadczeniu, zastąpią obecne procedury. Przewidywany stopień dotkliwości procedur w badaniu klasyfikujemy do kategorii „łagodne”, podczas których zwierzęta mogą doświadczyć krótkotrwałego łagodnego dystresu przy unieruchomieniu i podaniu im preparatów. Prawdopodobne szkody w postaci krótkotrwałego i łagodnego dystresu, które mogą być wyrządzone zwierzętom, będą zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu w postaci możliwości opracowania nowego leku przeciwzapalnego.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.