

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wyznaczenie maksymalnej tolerowanej dawki dla związków o potwierdzonej *in vitro* aktywności przeciwnowotworowej.
2. Czas trwania projektu: 2 lata
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): toksyczność, maksymalna tolerowana dawka, nowotworzenie
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): A

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.

Badania przedstawione w obecnym wniosku mają na celu opracowanie i selekcję związków małowcząsteczkowych o wysokim potencjale przeciwnowotworowym. Związki te działając poprzez modulację układu odpornościowego, aktywują komórki do zwalczania komórek nowotworowych lub poprzez blokowanie wybranych ścieżek metabolicznych komórek rakowych wpływają na zahamowanie ich podziałów i dalszy rozwój nowotworu. Badane preparaty zostaną użyte w doświadczeniach *in vivo*, a ich celem jest określenie maksymalnej tolerowanej dawki testowanych związków, która zapewni wysoką skuteczność działania przeciwnowotworowego i jednocześnie nie będzie wywoływać skutków ubocznych. Wytypowane do analiz będą wyłącznie związki odznaczające się w modelach *in vitro* wysoką specyficznością i selektywnością działania, stabilnością w roztworach i osoczu, a także silnymi właściwościami przeciwnowotworowymi. Z kolei w badaniach *in vivo* związki te będą musiały posiadać korzystne parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne.

W trakcie planowanych badań zwierzęta będą otrzymywać testowane związki przez 5 kolejnych dni. Przez pierwsze 3 dni myszy otrzymają wzrastające dawki badanego preparatu, a przez kolejne 2 dni otrzymają dawki związku w trzeciej, najwyższej zastosowanej dawce, dzięki czemu oceniona zostanie toksyczność badanego preparatu jednocześnie w wysokim stężeniu, jak i wydłużonym czasie działania. Zwierzęta zostaną przydzielone do dwóch grup eksperymentalnych, gdzie w grupie kontrolnej otrzymywać będą rozpuszczalniki, natomiast w grupie badanej otrzymywać będą badany preparat we wzrastających dawkach. Masa ciała i stan zdrowia zwierząt będzie monitorowany codziennie, a na zakończenie eksperymentu od myszy pobrany zostanie materiał (krew, wybrane narządy wewnętrzne), który zostanie użyty do dalszych analiz (ocena makroskopowa narządów, oznaczenie poziomu testowanych związków w tkankach).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Całkowita liczba zwierząt planowanych do użycia w planowanym badaniu to 144 myszy ze szczepu C57BL/6, BALB/c lub CD-1.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W organizmie żywym występuje wiele procesów, które są ze sobą ściśle powiązane, a które nie mogą być w pełni odzwierciedlone w modelach *in vitro*. W związku z tym zmiany aktywności badanych związków przeciwnowotworowych użytych w modelach *in vitro* są trudne do przewidzenia. Dlatego też na pewnym etapie rozwoju nowych terapii badania prowadzone w modelach *in vitro* muszą zostać przeniesione na modele zwierzęce. Przedstawione w obecnym wniosku badania przeprowadzone zostaną w modelach *in vivo*, a ich celem jest określenie maksymalnych tolerowanych dawek badanych preparatów o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w testach *in vitro*.

Badania przedstawione w obecnym wniosku zostaną przeprowadzone w oparciu o zasady 3R (replacement, reduction, refinement):

ZASTĄPIENIE: W trakcie realizowanych eksperymentów użyte zostaną związki, które przed zastosowaniem w modelach zwierzęcych zostały wyselekcjonowane na drodze licznych testów zarówno w modelach *in silico*, jak i *in vitro*, jako związki o wysokim potencjalnie przeciwnowotworowym. W pierwszych etapach produkcji związki zostały zaprojektowane za pomocą odpowiednich programów komputerowych. Prowadzone wstępne badania w modelach *in silico* pozwalają na zaprojektowanie cząsteczek o wysokiej selektywności. W kolejnym etapie zsyntetyzowane związki zostały przeprowadzone przez serię testów w modelach *in vitro*, dzięki którym ocenie poddano parametry

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

dotyczące ich aktywności, specyficzności i stabilności.

OGRANICZENIE: Wyniki przeprowadzonych przez firmę Selvita S.A. dotychczasowych doświadczeń w modelach *in vivo* wykazały, że zaproponowane liczebności zwierząt przypadające na dane grupy eksperymentalne, a także na każdy punkt czasowy pobrania materiału, pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników. Zaproponowany schemat badania, gdzie te same zwierzęta będą dostawać przez kolejne dni wzrastające dawki związków w celu określenia ich maksymalnej tolerowanej dawki, pozwalają na użycie ograniczonej liczby zwierząt. Liczba użytych zwierząt jest jednocześnie minimalną liczbą pozwalającą na ocenę odpowiednich właściwości badanych preparatów, tj. wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, usuwanie, a także ich ewentualny wpływ na wybrane narządy (ocena makroskopowa).

UDOSKONALENIE: Zwierzęta użyte do doświadczeń pochodzą z certyfikowanych źródeł, a w trakcie trwania eksperymentów będą pod stałą opieką weterynaryjną, a wykonywane na nich procedury będą przeprowadzone przez doświadczonych osoby. Pozwoli to na przeprowadzenie badań z ograniczonym do minimum stresem, czy też bólem. Środowisko myszy zostanie wzbogacone o materiał gniazdujący oraz klocki drewniane, co zapewni im urozmaicenie otoczenia oraz przyczyni się do poprawy ich dobrostanu. W przypadku zaobserwowania pogorszenia stanu zdrowia zwierząt zostanie zastosowane wczesne, humanitarne zakończenie procedury. Na zakończenie eksperymentu, przewidziano małąinwazyjne pobranie materiału do dalszych badań.

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.