

Szolgáltatási ajánlat

Mutáns Ras ellenes hatóanyagok *in vivo* tesztelése különböző szöveti eredetű daganatmodellekben

A KINETO Lab Kft. a hatályos állatkísérletes engedélyeinek megfelelően szubkután oltott és orthotopikusan transzplantált tumorvonalakból/tumorfragmensekből kialakított *in vivo* állatmodelleken teszteli a potenciális RAS gátlószereket. A validált, különböző vad és mutáns KRAS-t expresszáló vonalokból kialakított xenograftokban immunszuprimált SCID egerekben vizsgáljuk a tesztanyagok tumornövekedésre gyakorolt hatását. A kísérletek végén a kezelt szöveteket kérésre archiváljuk (formalin-fixálás, fagyasztás), külön megegyezés után rutin patológiai feldolgozást, immunhisztokémiát, vagy molekulárisbiológiai vizsgálatokat tudunk végezni a mintákon.

Ha a tesztelendő vegyületeknek nincs előzetes *in vitro* IC50 értéke, vagy toxikológiai adatai, akkor azokat szintén el tudjuk végezni emberi endotél- és fibroblaszt sejtvonalak bevonásával 2D proliferációs tesztekben.

Amennyiben az *in vitro* toxikológiai vizsgálatok azt mutatják, szükség esetén *in vivo* is le kell ellenőrizni a hatóanyagok akut és/vagy krónikus toxicitását a kezelések megkezdése előtt.

Az állatvizsgálatok átfutása a modelltől függően 4-8 hét. Csoportonként (kontroll, különböző dózisban történő kezelések, esetleg kombinációk) minimum 7-9 állat bevonása szükséges.

Az előzetesen *in vitro/in vivo* toxicitási és IC50 adattal rendelkező vegyületek tesztelésének költsége szubkután oltott daganatok esetében két csoportban (kontroll, kezelés egy dózisban intraperitoneálisan) SCID egerekben statisztikai kiértékeléssel, utólagos mintafeldolgozás nélkül hozzávetőlegesen nettó 1.100.000 Ft.

A vegyületek tesztelését célszerű mutáns- és vad típusú KRAS-t expresszáló sejtvonalpárok kiválasztása után együtt vizsgálni. Ezekben a rendszerekben meghatározhatjuk a hatóanyagok mutációs specificitását vagy különböző genetikai hátterű, de azonos szöveti eredetű sejtvonalakon, vagy mutációt nem hordozó sejtvonalak transzfektálása után is. A transzfektált sejtvonalak kísérletbe vonása előtt mindenképp célszerű azok tumorképző képességének meghatározása, a xenograftok növekedés görbéinek felvétele a kezelések megkezdése előtt.

A vizsgálatokhoz a következő validált modellek állnak rendelkezésre:

G12C mutációra specifikus hatóanyagok tesztrendszerei:

Cancer type	Cell line	KRAS	Gene sequence	Protein sequence	Amino acid	Zygosity
Pancreatic cancer	BxPc3	wt ^{[3][5][7][9]}	GGT		Gly	
	MiaPaca2	mut ^{[16][17][18]}	c.35G>T	p.G12C	Cys	homo
Lung cancer	LCLC103H	wt	GGT		Gly	
	H1792	mut	c.35G>T	p.G12C	Cys	homo
	SW1573	mut	c.35G>T	p.G12C	Cys	homo
	H358	mut ^{[1][2][8][15]}	c.35G>T	p.G12C	Cys	hetero

G12D mutációra specifikus hatóanyagok modelljei:

Cancer type	Cell line	KRAS	Gene sequence	Protein sequence	Amino acid	Zygosity
Pancreatic cancer	BxPc3	wt ^{[3][5][7][9]}	GGT		Gly	
	Panc-1	mut ^{[3][6][9][16][17][18][24]}	c.35G>A	p.G12D	Asp	hetero
Lung cancer	H838-parent	wt	GGT		Gly	
	H838-G12D	mut ^{transfected}	c.35G>A	p.G12D	Asp	hetero
Colon cancer	HT-29	wt ^[42]	GGT		Gly	
Caecum cancer	SNU-C2B	mut ^[43]	c.35G>A	p.G12D	Asp	hetero

G12V mutációra specifikus hatóanyagok modelljei:

Cancer type	Cell line	KRAS	Gene sequence	Protein sequence	Amino acid	Zygosity
Pancreatic cancer	BxPc3	wt ^{[3][5][7][9]}	GGT		Gly	
	CFPAC-1	mut ^{[1][2][3][7][16][32]}	c.35G>T	p.G12V	Val	hetero
Lung cancer	H838-parent	wt	GGT		Gly	
	H838-G12V	mut ^{transfected}	c.35G>T	p.G12V	Val	hetero
Colon cancer	HT-29	wt ^[42]	GGT		Gly	
Colon cancer	SW480	mut ^{[20][21][22]}	c.35G>T	p.G12V	Val	homo
Colon cancer met	SW620	mut	c.35G>T	p.G12V	Val	homo



Kigyós Attila
ügyvezető igazgató
KINETO Lab Kft