

# Ζωικά μοντέλα

## Εισαγωγή

Για όλους τους τύπους φαρμάκων και κλινικών δοκιμών στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, η χρήση σχετικών μη κλινικών μοντέλων και ζωικών ειδών είναι θεμελιώδης για την απόκτηση προγνωστικών δεδομένων για τον άνθρωπο. Για τα περισσότερα νέα φάρμακα, αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή στρατηγικών που βασίζονται στην επιστήμη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν μελετώνται φάρμακα βιολογικής προέλευσης. Ως εκ τούτου, καταβάλλεται μεγάλη προσπάθεια για την επιλογή των συστημάτων δοκιμών και ζωικών ειδών με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία.

## Επιλογή ζωικού μοντέλου

Η επιλογή ενός ζωικού είδους βασίζεται στις ομοιότητες μεταξύ του ζωικού είδους και του ανθρώπου αναφορικά με πτυχές όπως:

- φαρμακοδυναμική (φαρμακολογία της ασφάλειας)
- φαρμακοκινητική και
- φυσιολογία και παθοφυσιολογία

Η φαρμακοδυναμική (η δράση των φαρμάκων στον οργανισμό) στα ζωικά είδη θα πρέπει να είναι συγκρίσιμη με τον άνθρωπο. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο στόχος, η δομική ομολογία (κοινή καταγωγή), η κατανομή, οι οδοί κυτταρικής επικοινωνίας και η επίδραση του φαρμάκου.

Προκειμένου να υπολογιστούν οι πρώτες δόσεις στα πρώτα στάδια των κλινικών δοκιμών και να προβλεφθούν οι θεραπευτικές δόσεις σε μεταγενέστερες δοκιμές, οι μη κλινικές δοκιμές συλλέγουν πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική (τη δράση του οργανισμού επί του φαρμάκου) της υποψήφιας ένωσης. Οι υπολογισμοί πρέπει να γίνονται με βάση το αποτέλεσμα των τοξικολογικών μελετών. Στην περίπτωση των βιολογικών φαρμάκων,

οι υπολογισμοί συχνά βασίζονται στην ανταπόκριση του οργανισμού στο φάρμακο.

Κατά την επιλογή ενός ζωικού μοντέλου, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η φυσιολογία και η παθοφυσιολογία του εν λόγω ζωικού είδους σε σύγκριση με εκείνη του ανθρώπου. Ιστορικά, υγιή ζώα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της δραστηριότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς, οι οποίοι, λόγω της φύσης της ασθένειας, έχουν μια τροποποιημένη φυσιολογία. Ως εκ τούτου, συχνά χρησιμοποιούνται πλέον ζωικά μοντέλα με την εν λόγω ασθένεια σε μη κλινικές δοκιμές. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερα προσοχή κατά την προεκβολή με βάση τα δεδομένα σε ειδικές ομάδες, όπως παιδιατρικοί και γηριατρικοί πληθυσμοί ή έγκυες γυναίκες.

Η επιλογή των ζωικών ειδών εξαρτάται επίσης από πρακτικούς λόγους, όπως η διαθεσιμότητα των ειδών και η ευκολία με την οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τυποποιημένα εργαστηριακά περιβάλλοντα και διαδικασίες. Οι δοκιμές διαλογής εφαρμόζονται συχνά πριν από την επιλογή του ζωικού είδους.

Μερικά παραδείγματα ζωικών μοντέλων περιλαμβάνουν:

- τον αρουραίο (οστεοπόρωση, φλεγμονώδεις νόσοι, διαβήτης, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες, νευροεκφυλιστικές νόσοι, καρκίνοι)
- τον πίθηκο (οστεοπόρωση, φλεγμονώδεις νόσοι)
- τον χοίρο (καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες όπως η υπέρταση) και
- τον ποντικό (καρκίνοι, ορισμένες γενετικές ασθένειες)

## **Παραδείγματα συγκεκριμένων ζωικών μοντέλων**

Σε γενικές μελέτες τοξικότητας (μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων), οι αρουραίοι και οι σκύλοι αποτελούν κοινή επιλογή ζωικού μοντέλου, εκτός εάν είναι

ακατάλληλα λόγω φαρμακοδυναμικών, φαρμακοκινητικών ή/και παθοφυσιολογικών διαφορών.

Για μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας, επιλέγονται συνήθως αρουραίοι για την αξιολόγηση της επίδρασης στη γονιμότητα, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την προ- και μεταγεννητική τοξικότητα. Οι κόνικλοι επιλέγονται συνήθως ως δεύτερο είδος, μη τρωκτικό, για μελέτες που αξιολογούν το ενδεχόμενο εμβρυϊκής τοξικότητας. Εάν αυτά είναι ακατάλληλα, και συχνά στην περίπτωση των προϊόντων βιοτεχνολογίας, μπορεί να εξεταστούν μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά για αυτές τις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας.

Οι μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης χρησιμοποιούν συνήθως αρουραίους, ποντικούς ή κρικητούς. Στις πρόσθετες αξιολογήσεις του καρκινογόνου δυναμικού χρησιμοποιούνται συνήθως διαγονιδιακοί ποντικοί σε βραχυπρόθεσμες μελέτες.

Άλλοι τύποι μη κλινικών μελετών εξετάζουν συγκεκριμένες πτυχές της ασφάλειας, όπως το ενδεχόμενο εθισμού (τρωκτικά, πρωτεύοντα θηλαστικά), τα εμβόλια (κουνάβια), η ανοσοτοξικότητα (ποντικοί), η υπερευαισθησία (ινδικό χοιρίδιο) και η δερματική, τοπική τοξικότητα (χοίρος).

Για ορισμένες μελέτες, τα πιο συνηθισμένα μοντέλα είναι ανεφάρμοστα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι αρουραίοι συνήθως αντικαθίστανται με κρικητούς, γερβίλους ή ινδικά χοιρίδια και οι σκύλοι μπορούν να αντικατασταθούν με χοιρίδια ή πιθήκους.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως με φάρμακα που προέρχονται από ζωντανούς οργανισμούς, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ένα «σχετικό» και προβλέψιμο ζωικό είδος, και σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστώνται άλλες προσεγγίσεις. Αυτές οι εναλλακτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χρήση σχετικών διαγονιδιακών ζώων που εκφράζουν τον ανθρώπινο στόχο ή τη χρήση πρωτεϊνών που έχουν τα ίδια δομικά χαρακτηριστικά και γονιδιακά πρότυπα (ομόλογες πρωτεΐνες).

# Συνημμένα

A2-2.02.2-V1.1