

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů

Studium farmakologického ovlivnění protinádorové aktivity doxorubicinu *in vivo* u nu/nu myši

Doba trvání projektu pokusů - v
měsících 35 měsíců

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾ Nu/nu myš, doxorubicin, dexrazoxan

Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností

- ☒ základní výzkum
- ☐ translační a aplikovaný výzkum
- ☐ kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)
- ☐ legislativní účely jiné zkoušení účinnosti a tolerance
- ☐ a běžná výroba zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie
- ☐ běžná výroba
- ☐ ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
- ☐ zachování druhů
- ☐ vyšší vzdělávání
- ☐ odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí
- ☐ trestní řízení a jiné soudní řízení
- ☐ udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech

Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb

Zjištění vlivu studovaných látek na protinádorový účinek doxorubicinu, včetně zodpovědných mechanismů.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)

Zjištění vlivu potenciálních léčiv na protinádorový účinek doxorubicinu je předpokladem pro jejich pokročilejší vývoj směrem ke klinickému hodnocení. Porozumění mechanismům pozorovaných účinků usnadní výzkum a vývoj příbuzných látek jako potenciálních léčiv.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání

Myšim bude sterilní injekční jehlou vpravena do podkoží suspenze nádorových buněk, poté jim bude podáváno klinicky užívané cytostatikum doxorubicin (i.v.) a bude studován jeho vliv na růst tumoru. Celý pokus bude trvat 4-6 týdnů. Následně bude zkoumán vliv farmakologicky aktivních látek na protinádorovou aktivitu doxorubicinu. Během pokusu bude v pravidelných intervalech provedeno nebolestivé hodnocení velikosti tumoru kaliperem a neinvazivní zobrazovací diagnostické vyšetření v celkové inhalační anestezii isofluranem.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků

Nemetastazující typ nádoru a přednastavená maximální velikost tumoru efektivně zabrání excesivní zátěži celého organismu. Při pozorování významnějších zdravotních komplikací během pravidelných kontrol, nebo při dosažení maximální velikosti tumoru bude myš ihned utracena cervikální dislokací v celkové anestezii isofluranem.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
myš	499			499	

Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena

Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití	0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu	0
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - uveďte	
Všechny myši budou na konci experimentu usmrceny a jejich tkáně následně analyzovány.	

Uplatňování 3R
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>
Jsou zvoleny co nejmenší savci, tedy myši. Aby se přihojily lidské nádorové buňky musí být použit imunodeficitní organismus, což nu/nu myš splňuje.
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>
Na stanovení maximální tolerované dávky a farmakokinetiku léčiva bude použit malý počet zvířat ve skupině, aby se vytipovala nejvhodnější koncentrace léčiva a doba od podání. Teprve v pokusu, kdy budou implantovány i nádorové buňky, bude do skupin zařazeno více zvířat, aby získané výsledky bylo možné statisticky vyhodnotit.
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>
Manipulace se zvířaty bude zajišťovat zkušený personál a všechny manipulace, které by mohly být bolestivé nebo by navozovaly stres zvířat, budou provedeny v celkové anestezii isofluranem.
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>
Nu/nu myš patří mezi nejmenší laboratorní savce, kterému mohou být transplantovány lidské nádorové buňky.

¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu

²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „**nespecifikovaného savce**“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech