

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů

Kombinovaná léčba mnohočetného myelomu rezistentního k proteazomovým inhibitorům pomocí bortezomibu a tanespimycinu *NA MYŠÍM MODELU*

Doba trvání projektu pokusů - v měsících

7

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾

Mnohočetný myelom, bortezomib, tanespimycin, rezistence

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

Cílem projektu je zdůvodnit aplikaci kombinace bortezomibu a tanespimycinu k překonání rezistence k inhibici proteazomu způsobenou nízkou produkcí imunoglobulinů u významného počtu pacientů s mnohočetným myelomem (MM).

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)

Pozitivní výsledek této studie umožní zavést navrhovanou kombinaci léčiv do klinických studií a případně jej použít u pacientů, u nichž v současné době není k dispozici žádná účinná léčba.

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

Injekční aplikace buněk MM do podkoží – 1x

Monitorování růstu podkožního nádoru po dobu pěti týdnů (v týdenních intervalech) – s využitím intraperitoneální injekce D-luciferinu (1,5 mg/myš) – 6x

Injekce léků do ocasní žíly – 3x

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

Očekávaným nežádoucím účinkem u pokusných zvířat mohou být obecné příznaky nádorového bujení, experiment však bude ukončen při prvních klinických známkách zhoršení zdravotního stavu zvířete. Předpokládaná míra závažnosti je střední (zvířata pocítí nejvýše středně intenzivní bolest nebo středně závažný zásah do běžného chování). Po skončení pokusu (35. den) budou pokusná zvířata usmrcena odpovídající metodou (cervikální dislokace).

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 laboratorní (Mus musculus)	30			30	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					

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 - <i>uved'te</i>	
Na konci pokusu, tj. 35. den od aplikace buněk MM, budou myši usmrceny podle protokolu a nádory a orgány budou odebrány pro následnou histologickou analýzu.	
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>	
Léky použité v této studii byly schváleny a používány jak u myší, tak u pacientů. Současná studie je navržena tak, aby prokázala účinnost společné léčby k překonání konkrétního typu rezistence na léky. Tuto kombinaci jsme úspěšně použili v <i>in vitro</i> modelu, avšak <i>in vivo</i> experimenty na myších jsou nezbytné k posunu směrem ke klinické implementaci. Testování na zvířatech je jedinou a dosud celosvětově uznávanou metodou provádění vědeckého výzkumu v oblasti základního výzkumu a ověřování teoretických předpokladů. Z dostupné odborné literatury a databází EU (TSAR a JRC (Q)SAR Model Database vyplývá, že v současné době neexistují žádné alternativní metody výzkumu zaměřené na preklinické hodnocení testované léčby rakoviny.	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlíte, 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>	
Počet dospělých myší (5ks/skupina, celkem 30 ks) byl vybrán jako minimální možný pro účely statistické průkaznosti výsledků.	
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>	
Utrpení, bolest a stres zvířat budou vždy omezeny na minimum. Myši budou chovány v optimálních podmínkách, které jsou stanoveny současnými regulacemi EU a místními zákony a vyhláškami. Myši budou pravidelně kontrolovány proškolenými ošetřovateli a v případě zjevného utrpení, stresu nebo projevu nemoci přesahující deklarovanou závažnost pokusu budou pokusná zvířata okamžitě usmrcena cervikální dislokací. Veškeré úkony na myších budou prováděny zkušenou a trénovanou osobou, čímž se míra utrpení a bolesti omezí na minimum.	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlíte výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
Na základě publikovaných dat z odborné literatury mezinárodní databáze Pubmed byl jako relevantní model pro účely pokusu vybrán imunodeficientní kmen myší NOD SCID. Tento typ myší je velmi vhodný pro aplikaci subkutánních xenograftů a snadný monitoring růstu nádoru.	

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