

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 67/2020 upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
Role genetické predispozice v JAK/STAT dráze u myeloproliferativních onemocnění					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		42			
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		polycytémie, JAK2, EPOR, myeloproliferace			
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností					
☒	základní výzkum				
☒	translační a aplikovaný výzkum				
☐	legislativní účely a běžná výroba	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)			
☐		jiné zkoušení účinnosti a tolerance			
☐		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					
Odhalit abnormality v buněčných signálních drahách, které vedou k rozvoji myeloproliferativních onemocnění v důsledku specifické zárodečné mutace a vyhodnotit její podíl na výsledném fenotypu.					
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)					
Navržené experimenty přispějí k rozšíření poznatků a objasnění molekulární podstaty myeloproliferativních onemocnění. Detailní poznání aberantních signálních drah může přispět i k rozvoji nových terapeutických přístupů.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Dlouhodobě bude monitorován zdravotní stav zvířat na základě krevního obrazu. V daných časových intervalech pak budou zvířata usmrceny a provedena molekulárně-genetická analýza kostní dřevě, sleziny a periferní krve. Aplikace JAK2 inhibitorů bude probíhat nejšetrnějším možným způsobem, orálně nebo intra-peritoneální, podle zvoleného aplikačního schématu.					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Myši mohou rozvinout myeloproliferativní onemocnění, které však nevede k bezprostřednímu úmrtí zvířete. Při vážném rozvoji onemocnění budou myši okamžitě usmrceny. V případě dlouhodobé intraperitoneální aplikace látek se může u myši rozvinout peritonitida; tyto myši budou bezprostředně utraceny. Po ukončení pokusu budou zvířata humánně usmrcena cervikální dislokací či za použití CO ₂ . Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.					
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)	360		200	160	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					160

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	
U skupiny 160 zvířat bude prvně stanoven krevní obraz a vyhodnocen fenotyp, následně jim budou podávány 3 týdny JAK2 inhibitory (které by měly fenotyp zlepšit) a příslušné adjuvants. Následně bude opět monitorován po dobu jednoho měsíce krevní obraz a zvíře usmrceno.	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uveďte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
Jak vyplývá z výše uvedeného shrnutí cílů pokusů, budeme studovat úlohu vrozené mutace při vzniku myeloproliferativních onemocnění, a to v „kontextu“ živého savčího organismu. Bez využití pokusných myší nelze toto modelování a příslušné experimenty provádět. Alternativní metody postihující složitost zkoumané problematiky neexistují.	
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>	
Aby měl pokus statisticky signifikantní výsledky, je vždy nezbytné použít dostatečný počet zvířat (abychom měli jistotu, že pozorovaný jev je obecně platný). V průběhu řešení pokusu bude kladen důraz na minimalizaci počtu jedinců v jednotlivých experimentech. Toho lze dosáhnout zejména pečlivým plánováním experimentů.	
Setrné zacházení se zvířaty - <i>uveďte 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>	
Zvířata budou chována ve speciálně upraveném zvěřinci v chovných klecích, kde mají dostatek prostoru, jídla a pití, a které jsou pravidelně čištěny. Manipulace při aplikaci JAK2 inhibitorů budou probíhat co nejkratší dobu, abychom minimalizovali nepohodlí způsobené těmito manipulacemi.	
Použití druhů zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
Pro účely tohoto projektu byla modelový organismus vybrána myš a to z toho důvodu, že se jedná o nejčastěji používaný savčí model, který je z genetického a fyziologického hlediska blízký člověku a tudíž poznatky získané studiem myši jsou potenciálně aplikovatelné i v lidské medicíně. Myši mají navíc poměrně krátký generační cyklus a velké množství mláďat v chovu, což napomáhá přenosu sledovaných mutací. Zvířata jsou chována v akreditovaném zařízení, které zajišťuje veškerou nezbytnou péči a monitoring zvířat.	

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