

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Testování nosičů s řízeným uvolňováním odanacatibu na modelu potkana s experimentálně indukovanou osteoporózou

Doba trvání projektu pokusů v měsících

29

Klíčová slova

Odanacatib

Osteoporóza

Defekt

Osteoklastogeneze

0

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Poruchy svalové a kosterní soustavy u lidí [PT27]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Hlavním cílem projektu je sledování hojení nadkritického kostního defektu v podmínkách osteoporotických jedinců za použití inhibitoru osteoklastogeneze.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Osteoporóza je nejčastějším onemocněním mineralizace kosti na celém světě. Postihuje zejména postmenopauzální ženy a je spojena se zvýšenou incidencí komplikovaných zlomenin. Míra osteoporózy u postmenopauzálních žen dosahuje až 30 %. Projekt se zaměřuje na zmírnění následků těchto zlomenin a zlepšení hojení komplikovaných zlomenin. Dle výzkumu Ohsfeldt et al. byla cena léčby zlomeniny kyčelního kloubu 26 856 USD, stehenní kosti 14 805 USD a holenní kosti 10 224 USD. Při zvyšující se Strana 3 prevalenci osteoporózy je tato cena vysokou zátěží pro zdravotnický systém. Dle dat IOF je počet zlomenin v 6 největších zemích EU na úrovni 2,7 milionu osteoporotických zlomenin ročně s předpokladem nárůstu o 23 % do roku 2030. Náklady dosahují 47 miliard EUR. Odanacatib byl nadějnou anti-osteoporotickou molekulou vyvíjenou společností Merck až do roku 2016. Společnost Merck vývoj látky zastavila z důvodu pozorování zvýšené prevalence mozkových příhod u pacientů ve III. fázi klinických zkoušek iv. Pro společnost to znamenalo ztrátu skoro 2 miliard USD a pro pacienty závislost na standardních terapiích. Odanacatib představuje novou generaci osteoporotických látek s vyšší účinností, která byla potvrzena v klinických zkouškách II. fáze. Přímé a lokalizované podávání odanacatibu zatím nebylo klinicky zkoušeno a představuje druhou šanci pro tuto nadějnou látku.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Bude testována účinnost připravených formulací v modelu osteoporotického zvířete. Experimenty budou testovat vliv formulace na hojení kostního defektu. Budou testovány parametry hojení jako je produkce kostní tkáně (histologie), denzita kosti (histologie a microCT), histologická analýza novotvorby kosti, histologická analýza denzity kolagenu. Testováno bude 3 formulace částic, formulace obsahující neenkapsulovaný odanacatib a formulace bez aplikace odanacatibu. Testování proběhne na modelu potkana po dobu až 6 měsíců.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Po operačních zákrocích jsou očekávány takové nepříznivé účinky jako bolest, případně vznik infekce. Po operaci budou zvířata vedena dle schváleného analgetického protokolu. Prevence infekce bude eliminována správnými chovatelskými postupy.

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

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
potkan laboratorní (Rattus norvegicus) [A2]	0	0	120	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Všechna zvířata použítá v experimentu budou po jeho ukončení utracena předávkováním anestetikem nebo oxidem uličitým.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Plánované experimenty nelze nahradit alternativami bez použití zvířat, protože rozvoj osteoporózy je proces, ve kterém se uplatňují velmi komplexní patofyziologické mechanismy se vzájemnými interakcemi, které dosud není možné modelovat jinak než v in vivo podmínkách. Dle aktuální literatury (databáze Scopus, WoS, Medline) neexistuje dostatečně realistická virtuální simulace, která by umožňovala alespoň některé aspekty projektu řešit bez použití experimentálních zvířat.				
Omezení používání zvířat				
Plánovaný počet zvířat je dle našich zkušeností a statistické analýzy minimálním počtem, který umožní při daném experimentálním designu a vzhledem k variabilitě studovaných parametrů získat statisticky validní výsledky.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
Zvířata budou kromě úkonů nezbytných k pokusu ponechána v klidu, bude o ně pečováno dle platných zoohygienických předpisů a jejich biologických potřeb. Během vystavení zákrokům budou zvířata uvedena do celkové anestezie, přičemž po dobu anestezie bude zajištěn jejich tepelný komfort. Po operačním zákroku budou zvířata pod kontinuální kontrolou až do úplného zotavení. Následně budou navraceny do klecí. Prvních 2-3 dní po zákroku budou zvířata sledována minimálně dvakrát denně. Po celou dobu experimentu budou zvířatům podávána analgetika. U zvířat se bude sledovat celkový zdravotní stav, chování, příjem potravy a vody. Pooperační péči bude zajišťovat člen experimentálního týmu s platným osvědčením podle § 15d odst. 3 nebo § 15e odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů. V dalším experimentálním období budou zvířata sledována min 1x denně. Zvířata nebudou použita pro pokus při známkách snížené zdravotní kondice. Se zvířaty budou manipulovat pouze certifikované osoby a usmrcení zvířat bude provedeno maximálně šetrně, a to předávkováním anestetik.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Do pokusu budou zařazovány samice kmene Sprague-Dawley starší než 4 měsíce; přednostně budou použity samice, které minimálně 1x porodily. Optimální je, aby se zvířata co nejvíce přiblížila cílové skupině v lidské populaci – ženám v menopauze. Patogenetické mechanismy stojící v pozadí vzniku osteoporózy jsou podobné u všech samic savců. Výsledky získané z potkaního modelu jsou proto dobře extrapolovatelné do humánní klinické praxe.