

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Deficience RHBDL2 v experimentálním myším modelu plicní fibrózy

Doba trvání projektu pokusů v měsících

36

Klíčová slova

bleomycin

nintedanib

křivka přežívání

plicní fibróza

RHBDL2 deficientní myší kmen

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Dýchací soustava [PB4]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Cílem studie je ověření účinku knock out genu m rhbdl2 na průběh a progresi onemocnění v experimentálním myším modelu idiopatické pulmonární fibrózy (IPF) indukované podáním bleomycinu a srovnání účinku s již existujícími terapiemi, k nimž jsou dostupná data, jak z humánních klinických testů, tak z preklinických testů v myším modelu (nintedanib).

Potenciální přínosy projektu pokusů

V případě potvrzení našich předběžných nálezů u myší deficientních v genu pro myší RHBDL2, tzn. vyšší rezistenci vůči bleomycinové zátěži, jsme schopni v následujících pokusech, pokud by byly schváleny otestovat potenciální nové léčivo (inhibitor RHBDL2), které připravujeme v našem současném projektu, pro léčbu IPF.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

anestezie, oropharyngeální podání 50 µl roztoku jednorázově, injekční aplikace anestezie, jednorázová aplikace i.v. pancuronium bromidu, plicní vyšetření v anestezii, terminální anestezie na teplé podložce, odběry vzorků krve z ocasní vény, zakončení experimentu eutanazií

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

Předpokládáme ztrátu hmotnosti a dýchací obtíže, zvířata budou pravidelně monitorována. Myši se ztrátou hmotnosti více jak 20% a dyspnoická zvířata budou ihned vyřazena z pokusu a utracena. Jinými slovy k trvání a prohlubování negativního účinku nebude docházet. V případě jakéhokoliv zhoršení zdravotního stavu budou zvířata okamžitě vyřazena z pokusu a utracena.

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
myš laboratorní (Mus musculus) [A1]	0	0	700	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

Po provedení bleomycinové assaye bude u myší rozvinuta plicní fibróza, předpokládáme snížení poškození u použití nintedanibu. Po ukončení pokusu budou všechny myši (i kontrolní) humánně utraceny a budeme z nich odebírat vzorky tkání pro další vyšetření (biochemie, imunohistochemie).

Uplatňování 3R

Nahrazení používání zvířat

Alternativní metody nepostihují složitost zkoumané problematiky a nelze jimi nahradit navrhované pokusy.

Omezení používání zvířat

Experimenty jsou navrženy tak, aby došlo k využití co nejmenšího počtu myší pro statistické hodnocení. Pilotními zkušebními testy s léčivý a s malým počtem zvířat výrazně omezíme celkové počty zvířat použitých v projektu.

Šetrné zacházení se zvířaty

Všechny testy, které mohou způsobit nepřiměřený stres pro experimentální zvíře, budou vedeny vždy pod anestezií. Při odběrech krve bude vždy použit lokální znecitlivující přípravek. Během experimentů budou zvířata v anestezii ponechána na vyhřívané podložce a monitorována do nabytí vědomí.

Použité druhy zvířat - vysvětlení

Budou využívány kmeny myší RHBDL2 deficient mice /C57BL/6 a C57BL/6 wt dospělí jedinci. Myši sdílejí s člověkem více jak 99% genů, proto jsou v našem případě vhodným modelovým organismem pro studium RHBDL2 proteázy ve fyziologických i patofyziologických funkcích a zároveň vhodným modelem na úrovni základního i translačního výzkumu.