

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569						
Název projektu pokusů						
Vliv inhibitorů kasein kinázy 1 na progresi chronické lymfocytární leukémie (CLL) v modelu IgH-Eμ-TCL-1 myši a stanovení farmakokinetického profilu těchto inhibitorů u wt C57BL/6 myši a potkanů Wistar.						
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		60				
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		CLL, inhibitory kasein kinázy 1, farmakokinetika				
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						
Potvrzení léčebného účinku nových specifických chemických inhibitorů enzymu kasein kináza 1 (CK1), odvozených od dříve testované látky PF-670462, na indukci a rozvoj CLL onemocnění v modelu transgenních myši IgH-Eμ-TCL-1 a podrobné farmakokinetické profilování vybraných látek, které prokázaly aktivitu v uvedeném CLL modelu. Cílem projektu je posunout tyto inhibitory dále přes fáze preklinického testování až do první fáze testování klinického.						
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)						
Hlavním přínosem projektu je ověření potenciálního terapeutického účinku výše zmíněných inhibitorů CK1. Prokázání této aktivity <i>in vivo</i> je nezbytné pro výběr hlavních preklinických kandidátů, které budou dále profilovány s cílem vybrat látky pro klinické testování. V rámci farmakokinetického profilování projekt mimo jiné přispěje k rozvoji znalostí funkce CK1 kináza a jednotlivých isoform v biologii CLL.						
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání						
Injekční aplikace (1x při transplantaci buněk), orální gaváž (1x denně při kontinuálním treatmentu, tj. 30-40 dní; 1x při farmakokinetickém profilování) a odběry krve.						
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků						
U rozvinutého onem. CLL se předpokládá nárůst hmotnosti kvůli splenomegálii, nechutenství, snížená hybnost. Při výskytu těchto nepříznivých účinků budou zvířata usmrcena.						
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)		max 1500	--	--	max 1500	--
Potkan laboratorní (Rattus norvegicus)		max 240	--	--	max 240	--
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 - uveďte						

Všechna zvířata v pokusu budou na jeho konci usmrcena.
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> Navrhované schéma pokusu nelze nahradit jiným modelem, ani nelze provést v podmínkách <i>in vitro</i> , neboť sledujeme patofyziologickou odpověď celého organismu a farmakokinetický profil látek. <i>In vivo</i> model CLL je nezbytným předpokladem ke studiu patogeneze onemocnění a reakce klonů leukemických buněk na různé terapeutické postupy.
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> V každé pokusné skupině bude použit pouze nezbytný počet zvířat nutných ke správnému statistickému vyhodnocení.
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> Se zvířaty bude zacházeno tak, aby se minimalizovala míra utrpení. V případě identifikace jakéhokoliv typu utrpení (např. úraz jiným zvířetem) bude takový jedinec bezodkladně utracen. Předložený návrh pokusů nelze nahradit jiným modelem, ani nelze provést v podmínkách <i>in vitro</i> , neboť sledujeme patofyziologickou odpověď celého organismu.
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i> Mus musculus - IgH-Eμ-TCL-1 - ideální model pro spontánní rozvoj CLL; wt C57BL/6 Rattus norvegicus - Wistar - ideální model pro farmakokinetické studie.

- 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