

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ 15/2020

Název projektu pokusů	
GENOVÁ TERAPIE MODELU HUNTINGTONOVY CHOROBY POMOCÍ ZINC-FINGER REPRESORŮ	
Doba trvání projektu pokusů	Od schválení do 31. 12. 2021,
Klíčová slova - <i>maximálně 5</i>	genová terapie, stereotaktická aplikace, mozek, miniprase
Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka	
x	základní výzkum
x	translační nebo aplikovaný výzkum
x	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
	zachování druhů
x	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
	trestní řízení a jiné soudní řízení
Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)	
Cílem experimentu je provést studii na 36ks miniprasat, kterým bude jednorázově stereotakticky (do 2 oblastí mozku, oboustranně) aplikovány testované AAV s kontrastní látkou, které by měly být využity jako léčivo pro terapii onemocnění u lidí. Experiment spočívá v ustájení experimentálních zvířat a monitorování průběhu modelové terapie a odběru vzorků pro analýzu. Budou testovány 3 rozdílné dávky AAV.	
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)	
Přínosem budou údaje o účinnosti a biodistribuci léčivé látky v CNS a periferních orgánech na velkém zvířecím modelu, které budou využity v navazujících preklinických a klinických testováních nového typu léčiva (na bázi zinc-finger represorů) na terapii Huntingtonovy nemoci u lidí.	
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá	
Miniaturní prasata obou pohlaví, váhová kategorie 20-40kg v množství 36 ks.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
Nejsou očekávány závažné nežádoucí účinky u zvířat. Klasifikace závažnosti je střední z důvodu stereotaktické aplikace do mozku v celkové anestezii, injekční sedace za účelem opakovaného odběru žilní krve a CSF lumbální punkcí. Zvířata budou na konci projektu usmrcena za účelem získání tkání pro biochemické a histologické analýzy.	
Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.	
K tomu, aby mohly být nové formy léčiv zavedeny do běžné klinické praxe, je nutné provést studii na relevantním velkém experimentálním modelu. Výsledky experimentu na prasati jsou aplikovatelné pro lidské subjekty. Obdobná studie doposud nebyla na miniprasatech provedena. S ohledem na charakter studie (účinnost a bio-distribuce) a nutnou blízkou anatomickou a fyziologickou příbuznost je použití laboratorního zvířete (miniaturní prase) nezbytné a nelze nahradit žádnou alternativní metodou.	
Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.	
Ve studii bude použito 36ks miniprasat. Uvedený počet zvířat je nezbytný pro získání primárních a bio-distribučních dat a variabilní odpověď prasat/miniprasat po aplikaci nové formy léčiva pro terapii neurodegenerativního onemocnění u lidí.	
Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.	
Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.	
Experimenty budou vykonávány v minimální možné míře pro získání primárních farmakokinetických a bio-distribučních dat a především z důvodu nejmenšího možného ovlivnění klinického obrazu experimentálními postupy. Veterinární zákroky (odběry žilní krve a CSF, sedace) představují opakovaný střední a krátkodobý stress pro zvířata. Při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu budou zvířatům podávána analgetika – Vetalgín, Flunixin nebo Fentanyl (i.m.) nebo budou bezodkladně utracena.	