

| NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Název projektu pokusů                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                  |
| Stanovení účinnosti nových cílených terapií B-buněčných malignit – MYŠÍ MODEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                  |
| Doba trvání projektu pokusů                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | do 31. 12. 2024                                                                                                  |
| Klíčová slova - maximálně 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Imunoterapie, B-buněčné malignity, kombinační terapie, CAR-T lymfocyty, CD20 monoklonální protilátky             |
| Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | základní výzkum                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | translační nebo aplikovaný výzkum                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | zachování druhů                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | vyšší vzdělávání nebo odborná příprava                                                                           |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | trestní řízení a jiné soudní řízení                                                                              |
| Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |
| Cílem studie je zhodnotit toxicitu a účinnost kombinační terapie vybraných specifických inhibitorů spolu s imunoterapeutickými přípravky (CD20 monoklonální protilátky, CAR-T lymfocyty) u myši, u kterých byla předem rozvinutá chronická lymfocytární leukémie (CLL). CD20 monoklonální protilátky jsou standardem první linie léčby u B-buněčných malignit, u CLL ovšem v mnoha případech dochází k rezistenci a relapsu onemocnění. CAR-T lymfocyty jsou v současnosti testovány v klinických studiích, jejich účinnost u CLL je ovšem velmi nízká. Cílem tohoto projektu proto bude preklinické testování specifických farmakologických inhibitorů buněčných proteinů, které by měly navýšit účinnost imunoterapeutických agens při společném podání v kombinaci. |                                                                                                                  |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |
| Výsledkem projektu budou nově designované kombinace imunoterapie společně s chemickými inhibitory, které povedou k mnohem úspěšnější léčebné odpovědi na imunoterapeutickou léčbu u CLL. Tyto kombinace budou navrženy pro další klinické posouzení jako nová efektivnější léčba CLL pacientů.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |
| Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |
| Ve studii bude celkem použito maximálně 900 myši kmene NOD scid gamma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |
| Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
| U zvířat by mohly být pozorovány mírně závažné projevy zhoršení zdravotního stavu vzhledem k tomu, že se u nich vyvolá nádorové onemocnění. V každém případě, při zřetelném nepříznivém účinku testovaných buněk a látek u zvířete bude studie pro dané zvíře předčasně ukončena. Závažnost pokusu vzhledem k použitým zvířatům je na stupni „střední“. Na konci pokusu budou zvířata utracena. Kadávery budou ukládány do mrazicího boxu pro VŽP a následně zlikvidovány.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                  |
| Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
| Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                  |
| Zkoušení této testované látky je vyžadováno v rámci preklinického testování pro účely registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) a bude probíhat v souladu se směrnicemi ICH S6(R1) a ICH M3(R2) pro preklinické hodnocení biotechnologicky připravených látek. Pro tento typ pokusu neexistuje alternativní metoda. V databázi alternativních metod EURL ECVAM není uvedena validovaná metoda, která by navrhované pokusy na zvířatech nahradila.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |
| Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                  |
| Studie je prováděna na minimálním možném počtu zvířat nutných ke správnému statistickému vyhodnocení, tak aby získané výsledky poskytl požadované informace o toxicitě a efektivitě testovaných látek. Jeden experiment zahrnuje 30 myši rozdělených do 3 skupin po 10 myších. Menší počty myši ve skupině by neumožnily dostatečné statistické vyhodnocení pozorovaného účinku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |
| Setrné 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                  |
| Při zacházení se zvířaty budou dodržovány zásady správné veterinární praxe, tedy postupná adaptace zvířat, klidné zacházení, tichý přístup, návyk na uchopení rukou a používání pomůcek, které nezpůsobí zvířeti strach, bolest a utrpení. Veškeré úkony (aplikace, odběry krve apod.) jsou prováděny obdobně, jak je tomu běžné v humánní a veterinární praxi. Množství odběrů (max. 1 odběr v průběhu 72 hodin) ani objem jednotlivých vzorků odebrané krve (0,2 ml) nepředstavuje pro zvířata nepřiměřenou zátěž či ohrožení zdravotního stavu. Stav ocasní žíly po odběru bude rovněž bedlivě sledován.                                                                                                                                                            |                                                                                                                  |