

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
Kombinovaná léčba rakoviny močového měchýře s dithiokarbamáty odvozenými od isothiokyanátů a antimitotik - studie in vivo na laboratorních myších využívající ortotopické modely nádorů					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		17, do 31/05/2022			
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		Kombinovaná léčba, dithiokarbamáty, Rakovina močového měchýře, chemorezistentní nádor, ortotopické modely,			
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					
Cílem projektu je vyhodnocení protinádorového potenciálu dithiokarbamátů (biologicky aktivních metabolitů přírodně se vyskytujících isothiokyanátů) v kombinaci s inhibitorem tubulinové polymerizace (antimitotik), jako je vinflunin, vinorelbin a kombreastatin A, na ortotopických modelech nádorů močového měchýře. Spojení dithiokarbamátů, inhibitorů tubulinové polymerizace a jejich kombinace byla zvolena na základě našich dosavadních obsáhlých in vitro studií, které umožnily výběr vhodných in-vivo modelů.					
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)					
In vivo testování nové potenciální léčby na chemorezistentní nádory močového měchýře má pravděpodobný potenciální přínos v léčbě tohoto onkologického onemocnění u lidí.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Anestezie vždy před aplikací a zobrazováním po dobu trvání aplikace a zobrazování, aplikace nádorů (5 min), aplikace léčiva (5 min), zobrazování (US 5-10 min, Doppler 10-15 min). Doppler 1x za experiment, US cca 10x za experiment, aplikace FDG na konci experimentu (5 min), zobrazení PET-CT 1x vždy na konci experimentu (1 hod).					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Možná bolest či ztráta hmotnosti po aplikaci nádorových buněk, bude monitorováno, ev. podána analgetika, ev. ukončen pokus.					
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)	240			x	
Zvolte položku.					
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 - <i>uved'te</i>	
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>	
Řídíme se pravidly stanovenými v Russell, W.M.S., Burch, R.L (1959). The Principles of Humane Experimental Technique. London UK: Methuen. 238pp. Pro zjištění vlivu novosyntetizovaných derivátů dithiokarbamátů v onkologii je nutno ověřit jejich účinnost na in vivo modelech. Neexistuje vhodný ex vivo model, který by nahradil živý organismus a zodpověděl otázky o potenciálním využití léčby v lidské onkologii. V současné době neexistuje rovnocenný alternativní relevantní systém pro výzkum chování nádorů močového měchýře v živém organismu a jejich reakci na testovanou léčbu, proto je nutno použít model laboratorní myši. (Ověřeno v seznamu validovaných alternativních metod ECVAM).	
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>	
Experimenty jsou plánovány tak, aby byl zajištěn minimální počet zvířat pro statistické zpracování dat.	
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>	
Experimenty budou prováděny v souladu se zákonem. Myši budou ponechány k adaptaci na nové prostředí a přivykány na manipulaci. Během experimentu bude sledován zdravotní stav zvířat - v případě neuspokojivého zdravotního stavu zvířete bude pokus ukončen. V případě projevů bolesti budou podávána analgetika. Při posuzování stavu zvířat vycházíme z konkrétní literatury. Např. Stokes, W.S. (2000). Reducing Unrelieved Pain and Distress in Laboratory Animals Using Humane Endpoints. ILAR J 41, 59-61 Carstens, E., Moberg, G.P. (2000). Recognizing pain and distress in laboratory animals. ILAR J 41:69-71. Wiepkema P.R, Koolhaas, J.M. (1993). Stress and Animal Welfare. Animal Welfare 2, 195-218. National Research Council. Pain and Distress in Laboratory Animals. Washington DC. National Academy Press, 1992. National Research Council (NRC) (1996). Recognition and Alleviation of Pain and Distress in Laboratory Animals. National Academy Press, Washington D.C	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
240 dospělých samců myši linie Nu/Nu – model vhodný pro tento typ studií nádorového růstu	

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