

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Utvrđivanje maksimalne tolerantne doze (MTD) novih potencijalno biološki aktivnih spojeva triazena na mišjem modelu		
Trajanje projekta	15. 04. – 01. 06. 2015.		
Ključne riječi (najviše do 5)	Tuberkuloza, MRSA, Triazeni, MTD		
	Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika):		
	Temeljno istraživanje	da	ne
	Translacijska i primijenjena istraživanja	da	ne
	Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja	da	ne
	Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje	da	ne
	Očuvanje vrste	da	ne
	Visoko obrazovanje ili osposobljavanje	da	ne
	Forenzička ispitivanja	da	ne
	Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima	da	ne
Opišite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, uzročnikom tuberkuloze <i>Mycobacterium tuberculosis</i> zaraženo je oko trećina ukupne ljudske populacije. Posljedica toga je da svakog dana umire oko 4.000 ljudi. Najveći problem u liječenju tuberkuloze je pojava na terapiju otpornih uzročnika (multidrug resistant tuberculosis MDR-TB) i ekstremno otpornih uzročnika (extremely multidrug resistant tuberculosis (XDR-TB). Zbog navedenih razloga postoji potreba da se hitno sintetiziraju novi spojevi koji bi bili uspješni u liječenju tuberkuloze. Drugi veliki problem u javnom zdravstvu je bakterija <i>Staphylococcus aureus</i>, otporna na meticilin (MRSA). U iznimnim slučajevima bakterija ulazi u organizam i izaziva infekciju. Zbog toga je hitno potrebno nalaženje novih, učinkovitih spojeva koji bi bili efikasni protiv te smrtonosne bolesti. Budući da MRSA predstavlja jedan od gorućih problema moderne medicine svaki novi lijek predstavljao bi ogromnu pomoć liječnicima i veterinarima u praksi. S ciljem da se nađu učinkoviti lijekovi za tuberkulozu, kao i učinkoviti lijekovi protiv MRSAe, sintetizirana je nova skupina aktivnih molekula. Preliminarni rezultati dobiveni na bakterijama <i>Mycobacterium tuberculosis</i> i <i>Staphylococcus aureus</i> pokazali su se izuzetno aktivni i obećavajući. Ispitivanja citotoksičnosti provedena na normalnim stanicama humanog podrijetla, predmetnih spojeva, pokazala su da im je antibakterijski učinak veći od općeg toksičnog djelovanja. Slijedeći korak našeg ispitivanja bilo bi testiranje nosintetiziranih spojeva na predkliničkim modelima. Da bi se započela predklinička ispitivanja na mišjem modelu potrebno je prvo utvrditi maksimalno tolerantno dozu (MTD). Kada se jednom utvrdi maksimalna tolerantna doza ona će biti osnova za		

	ispitivanja učinkovitosti farmakodinamičkih i farmakokinetičkih ispitivanja.
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (<i>kako znanost može biti unaprijeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta</i>).	Potencijalni novi i učinkoviti lijekovi za liječenje tuberkuloze i MRSA-e.
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	Miševi 50 kom
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Pojava umjerenih znakova toksičnosti ispitivanog spoja/Umjeren/Žrtvovanje životinja na kraju pokusa
Primjena načela 3R	
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje.	Prije otpočinjanja pokusa na životinjama provedena su testiranja in vitro kojima je dokazana učinkovitost ispitivanog spoja. U daljnjim istraživanjima potrebno je prijeći na in vivo modele kako bi se nastavila ispitivanja koja bi mogla dovesti do razvoja novog lijeka.
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	Ispitivanje se radi po napucima Guidance on dose level selection for regulatory general toxicology studies for pharmaceuticals koje su izdali Laboratory Animal Science Association i Nacional Centre for Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research vodeći računa 3R principima.
3. Poboljšanje Objasniti izbor vrsta i zašto su korišteni životinjski modeli primjereniji od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve. Objasniti opće mjere koje će se poduzeti kako bi se smanjile štete za životinje.	Mišji model je, uz štakorski model, jedan od najkorištenijih modela u toksikološkim, farmakodinamičkim, farmakokinetičkim ispitivanjima kao i u ispitivanjima biološke aktivnosti novih, potencijalno aktivnih supstanci. Miš je zbog svojih dobro poznatih bioloških i genetičkih osobina odličan model za predložena ispitivanja budući da su dobro razvijeni algoritmi koji vrlo dobro omogućavaju translaciju dobivenih rezultata prema čovjeku. Životinje će tijekom pokusa biti smještene na način da se zadovolje njihove biološke i etološke potrebe. Pokus je planiran tako da životinje ne iskuse jaku bol.