

NETECHNICKÉ SHRNU TÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů	
Testování farmakokinetiky, farmakodynamiky a protinádorové aktivity biologicky účinných protinádorových, radioaktivně značených i neznačených látek a nanomateriálů.	
Doba trvání projektu pokusů	do 05/2024
Klíčová slova - maximálně 5	protinádorové látky, nanomateriály, cytotoxicita, farmakokinetika, farmakodynamika, animálně nádorové modely
Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka	
	<input type="checkbox"/> základní výzkum
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> translační nebo aplikovaný výzkum
	<input 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 projektu pokusu je <i>in vivo</i> testování protinádorové aktivity, farmakokinetiky a farmakodynamiky biologicky aktivních látek a nanomateriálů (potenciálně nových léčiv).	
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)	
Uvedené <i>in vivo</i> studium testovaných biologicky aktivních látek a nanočástic bude sloužit k vyhodnocení využitelnosti těchto látek jako potenciálních diagnostik nebo terapeutik nádorových onemocnění.	
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá	
Studie bude provedena zejména na inbredních kmenech myši DBA-2, Balb/c, NMRI, C57BL-6, SCID, NSG a nude myších, v případě potkanů půjde zejména o kmeny Wistar, Copenhagen. V průběhu řešení projektu (2019-2024) plánujeme použít max. 600 laboratorních myši a 200 potkanů ročně. Toto množství odpovídá našemu projektovému plánu a potřebě statistického zhodnocení výsledků. Je rovněž doporučováno registračními autoritami.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
Očekávané nežádoucí účinky u zvířat: - mírné, dávkování léčiv je v maximální tolerované dávce a nižší	
Navrhovaná míra závažnosti pokusu: - střední	
Eutanazie bude vykonána po skončení pokusu: - zlomením vazů: může se vykonávat v celkové anestezii nebo bez celkové anestezie, - dekapitací: může se vykonávat v celkové anestezii nebo bez celkové anestezie (bez využití celkové anestezie za účelem získání chemicky (anestetikum) nekontaminovaných tělních tekutin, orgánů a nepoškozeného mozkového tkániva) - vykrvením v celkové anestezii (<i>plexus axillaris</i> , v. <i>cava caudalis</i>). - předávkováním anestetik	
Ověření smrti laboratorního zvířete: - trvale zastavení krevního oběhu (přiložením prstu na hrudní kost není cítit srdeční úder) - zvíře nemá dýchací pohyby (hrudní koš se neroztahuje) - zvíře má fixované oční bulvy (oči se nepohybují) a permanentní rozšíření očních pupil (nereagují na světelný podnět) - vymizení rohovkového reflexu (po jemném dotyku prstem na rohovku uhynuté zvíře nereaguje mrknutím)	
Kadavery budou likvidovány firmou SITA CZ s.r.o.	
Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.	
Pokusná zvířata budou použita k preklinickému <i>in vivo</i> testování biologicky aktivních látek a nanočástic (potencionálně nových léčiv). Studium jejich protinádorové a fotodynamické aktivity, farmakokinetiky a farmakodynamiky v živém organismu nemůže být jinou metodou plně nahrazeno.	
Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.	
Jednotlivé pokusy budou probíhat striktně v souladu s dodržováním pravidla 3R a experimentální zvířata budou vydávána jen proti platnému projektu pokusu. Denně kontrola zdravotního stavu myši/potkanů (klinické vyšetření), hodnocení krevního obrazu pro zjištění efektu léčby (dle potřeby), zpracování odebraných vzorků v co nejkratší době. Zvířata budou rozdělena do skupin a u jednotlivých zákroků bude asistovat ošetřovatel. Pokusná zvířata budou umístěna ve skupinách v systému IVC v období karantény a návyku (min. 5 dní), a poté v systému otevřených klecí nebo ponechána v IVC (především imunodeficientní kmeny). Chovná klec se bude 1 x týdně kompletně měnit. Zvířata budou mít přístup ke krmení (KKZ-ST1) i napájení <i>ad libitum</i> a součástí vybavení chovné klece budou i hračky a prolézačky. Výměna podestýlky chovných klecí bude probíhat dle potřeby, nejméně však 1x týdně. Stejně tak výměna vody (celá láhev) bude prováděna 1 x týdně. Po ukončení pokusu budou myši usmrcené a kadavery zlikvidované v zařízení SITA CZ a. s.	

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.

Studie bude provedena zejména na inbredních kmenech myší DBA-2, Balb/c, NMRI, C57BL-6, SCID, NSG a nude myších, v případě potkanů půjde zejména o kmeny Wistar, Copenhagen. Jde o zvířata, na kterých budou realizované modely syngenních myších a potkaních nádorů a xenotransplantátů lidských tumorů. Většina nádorových modelů bude realizovaná na samicích těchto kmenů (s výjimkou karcinomů prostaty) z důvodu menší agresivity a sebepoškozování. Zvířata budou v kvalitě SPF. Všechny testované látky budou před *in vivo* použitím testované na *in vitro* buněčných systémech. Pro aplikaci zvířatům budou vybrány pouze ty, s prokázaným *in vitro* efektem. Způsob a schéma aplikace se bude opírat o předchozí *in vivo* experimenty na myších s podobnými látkami. Všichni pracovníci jsou odborně způsobilí pro práci s laboratorními zvířaty a mají příslušné osvědčení nebo nad osobami, které budou provádět pokus na pokusných zvířatech, péči o pokusná zvířata, nebo usmrcování pokusných zvířat zajistí vedoucí projektu pokusů nebo uživatel pokusných zvířat dohled, dokud uvedená osoba neprokáže požadovanou kvalifikaci. Po operačním výkonu budou zvířatům, dle potřeby, nejméně 5 dní podávány analgetika injekčně nebo v napájecí vodě a antibiotika (dle volby antibiotika a potřeby). Zvířata krátce po operačním výkonu budou ustájená v samostatně dobře větrané místnosti s teplotou okolí min. 25 °C. V tomto období bude vykonána infuzní terapie krystaloidními roztoky v dávce 10 ml/kg i. v. (nebo Ringerův roztok v dávce 20-30 ml/kg s.c. nebo i.v.), obvykle do úplného probuzení a nástupu polykacího reflexu. Denní kontrola zdravotního stavu bude spočívat v kontrole hojení operační rány a její toaletě, sledování přirozeného chování, vážení zvířat a vykonávání neurologických vyšetření.