

**NETECHNICKÉ SHRNUTÍ PROJEKTU POKUSŮ**

<b>Název projektu pokusů</b>	
<b>Mechanismy hypotenzního účinku stabilního analogu 14,15-epoxyeikosatrienových kyselin: EET-A</b>	
Doba trvání projektu pokusů	Projekt by měl být zahájen v říjnu 2018 – ukončení je plánováno na prosinec 2021
Klíčová slova - <i>maximálně 5</i>	Hypertenze, nefropatie, EET-A, SHR, TGR
<b>Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<input checked="" 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
<b>Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)</b>	
<p>Hlavním cílem tohoto projektu bude studovat vliv chronické léčby analogem 14,15-epoxyeikosatrienových kyselin – EET-A – na krevní tlak u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) a u potkanů transgenních pro reninový gen (TGR). U potkanů obou kmenů dochází k rozvoji hypertenze mezi 5.-6. týdnem věku. V našich pokusech budeme sledovat, zda léčba pomocí EET-A oddálí rozvoj či dokonce zcela ochrání před rozvojem hypertenze mladé (stáří 6 týdnů) prehypertenzní SHR potkany a zda bude vykazovat dlouhodobé antihypertenzní, reno-, kardio- a vazoprotektivní účinky u SHR potkanů s již plně rozvinutou hypertenzí (stáří 16 týdnů) a u potkanů s navozeným chronickým poškozením ledvin (5/6 NX).</p> <p>Dalšími, neméně podstatnými, cíli bude:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>sledovat vliv zvýšené biologické dostupnosti epoxyeikosatrienových kyselin (EETs) na oxidativní stres, poškození endotelu, chronický zánět, zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, poškození hematoencefalické bariéry, poškozené funkce ledvin</li> <li>studovat mechanismy odpovědné za příznivé farmakologicky vyvolané účinky</li> <li>snaha odhalit mechanismus, který by byl nejúčinnější v antihypertenzní léčbě</li> <li>sledovat vliv chronické léčby EET-A na přežívání u potkanů s navozeným chronickým poškozením ledvin</li> </ol>	
<b>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)</b>	
V rámci projektu očekáváme, že vytvoříme experimentální základ pro vývoj nových terapeutických přístupů, které by se mohly používat v klinické praxi paralelně s jinými antihypertenzními léky nebo samostatně, aby pomohly snížit epidemii hypertenze ve světě.	
<b>Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá</b>	
V projektu budou použiti potkani (samci) kmene:	
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Spontánně hypertenzní potkani – SHR</b> – model s geneticky podmíněnou hypertenzí, v jejímž rozvoji hrají důležitou úlohu právě ledviny. Je to optimální model vhodný ke studiu kardiovaskulárních onemocnění.</li> <li><b>Wistar Kyoto potkani – WKY</b> – normotenzní kontroly pro SHR potkany</li> <li><b>Ren-2 transgenní potkani – TGR</b> - model monogenní formy hypertenze charakterizovaný zvýšenou tkáňovou aktivitou renin-angiotenzinového systému (RAS), je to optimální model pro studium úlohy RAS v patofyziologii progresu chronického srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin.</li> <li><b>Transgen-negativní potkani – HanSD</b> – normotenzní kontroly pro TGR potkany, s norm. aktivitou RAS.</li> </ol>	
Žádáme o schválení <b>132 SHR, 120 WKY, 200 TGR a 20 HanSD</b> potkanů na plánované pokusy.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
Farmaka, podávaná v pitné vodě, by neměla zhoršovat stav zvířat, nejsou očekávány nežádoucí účinky. Provedení 5/6 NX a následné zotavení může vést k vyšší úmrtnosti zvířat. Opětovná anestézie při implantaci telemetrických sond může být zátěžová. Navrhovaná míra závažnosti pokusů je mírná až střední. Po ukončení pokusů budou kadávery zvířat umístěny do kafilárního chladicího boxu a odstraněna dle standardních a zákonem vymezených podmínek (viz. akreditace našeho pracoviště).	



### Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Plánované experimenty, které by měly přispět k farmakoterapii hypertenze, je možné provést pouze na experimentálních zvířecích modelech a v tomto rozsahu je nelze nahradit alternativním přístupem.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Přesně naplánovanými a dobře rozvrženými pokusy, odbornou a precizní prací, správnou a šetrnou péčí o zvířata.

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.

Pro naplánované experimenty budou použity kmeny zvířat s geneticky podmíněnou hypertenzí, jsou to optimální modely pro studium úlohy vazoaktivních systému v patofyziologii progresu chronického srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin.

Chirurgické pokusy budou provedeny v celkové anestézii. Pro zmírnění pooperačních bolestí bude prvních 24 hodin aplikován 2x Torbugesic, s.c. Na konci projektu budou zvířata usmrcena dekapitací, což je nejrychlejší způsob usmrcení minimalizující stres zvířat.