

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ 9/2019

Název projektu pokusů

Farmakokinetika hyaluronanu a jeho derivátů

Doba trvání projektu pokusů 1. ledna 2019 do 31. prosince 2022.

Klíčová slova - *maximálně 5* Zánět, leukocyty, biomateriál, peritoneum, podkoží

Účel projektu pokusů - *označte jej křížkem (x) do prázdného políčka*

	<input type="checkbox"/>	základní výzkum
x	<input checked="" type="checkbox"/>	translační nebo aplikovaný výzkum
x	<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)

V současné době se vyvíjí rozličné deriváty na bázi hyaluronanu, které jsou určeny pro nosičové systémy, antiadhezivní bariéry, hydrogely pro tkáňové inženýrství, rozličné výživové doplňky. Farmakokinetika nativního hyaluronanu ani jeho derivátů po intravenózním a per orálním podání však dosud nebyladobře popsána.

V rámci projektu bude sledována farmakokinetika nativního hyaluronanu i jeho derivátů ve formě roztoků či filmů u modelového organismu myši po aplikaci do ocasní žíly, podání sondou do žaludku, případně po implantaci biomateriálu do peritonea.

Cílem předkládaného projektu pokusů je popsat absorpci, tkáňovou distribuci, metabolismus i způsoby exkrece těchto látek u mnohobuněčného organismu. Pro porozumění vlivu derivátů hyaluronanu a případný vývoj nových farmaceutik a zdravotnických přípravků na bázi hyaluronanu je nezbytné popsat jejich vlastnosti *in vivo* a ideálně je i porovnat s vlastnostmi nativního hyaluronanu. Materiály budou dodávány firmou Contipro a.s. (Dolní Dobrouč, ČR).

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)

Pozornost bude věnována zejména sledování farmakokinetiky nativního hyaluronanu i jeho derivátů u modelového organismu myši po aplikaci do ocasní žíly, podání sondou do žaludku, případně po implantaci biomateriálu do peritonea. Zmíněným experimentům předcházelo rozsáhlé testování na různých *in vitro* modelech, nicméně plánované pokusy na zvířatech nelze nahradit alternativními metodami. Podmínky *in vitro* nedostatečně simulují působení testovaných látek na odpověď mnohobuněčného savčího organismu. Studium v podmínkách *in vivo* je tedy jedinou možností, jak sledovat farmakokinetiku nativního hyaluronanu i nově vyvíjených terapeutik a materiálů na bázi hyaluronanu, navíc v kontextu specifického mikroprostředí a imunitního systému.

Očekávaným přínosem projektu bude pochopení mechanismů odbourávání a degradace hyaluronanu a jeho derivátů v těle, což je základním předpokladem pro následné využití testovaných látek pro vývoj nových terapeutických strategií a pro použití těchto materiálů v klinické praxi.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Studie bude provedena na dospělých samcích myši kmene C57Bl/6J a BALB/c, k tomuto účelu vhodných a běžně používaných. Z důvodů nutného statistického hodnocení je v průběhu řešení projektu plánováno použití celkem 600 myši, a to včetně kontrolních jedinců.

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

V průběhu trvání projektu pokusů budou myším jednotlivých kmenů prováděny injekce terapeutik na bázi kyseliny hyaluronové do ocasní žíly nebo do aplikací sondou přímo do žaludku a to bez místního či celkového znecitlivění. Za účelem implantace biomateriálu do peritonea myši bude navozena celková narkóza pomocí inhalační anestezie (Isoflurane, 2,5-5%), operační rány budou zašity a okolí rány bude ošetřeno pomocí lokálního anestetika lidokain (EMLA krém 5%). Na konci pokusu budou zvířata opět usnána inhalačním anestetikem, bude odebráno maximální množství krve kardipunkcí a zvířata již nenabudou vědomí.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Zmíněným experimentům předcházelo rozsáhlé testování na různých *in vitro* modelech, nicméně plánované pokusy na zvířatech nelze nahradit alternativními metodami. Podmínky *in vitro* nedostatečně simulují působení testovaných látek na odpověď mnohobuněčného savčího organismu. Studium v podmínkách *in vivo* je tedy jedinou možností, jak sledovat farmakokinetiku nově vyvíjených terapeutik a materiálů na bázi hyaluronanu, navíc v kontextu specifického mikroprostředí a imunitního systému.

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

Počet zvířat bude omezen na množství minimálně nutné pro statistické vyhodnocení dat získaných z pokusů, které budou průběžně vyhodnocovány. Všechny potřebné vzorky mohou být izolovány ze stejného pokusného zvířete, což výrazně omezí celkové množství zvířat použitých v experimentech.

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.