

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Studium ledvinných lékových interakcí lamivudinu na orgánové úrovni u potkana

Doba trvání projektu pokusů *dv* 12/2020

Klíčová slova - maximálně 5 lékové interakce; antivirotika; ledvinná exkrece

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

x	základní výzkum
	translační nebo aplikovaný výzkum
	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
	zachování druhů
	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
	trestní řízení a jiné soudní řízení

Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem projektu je zkoumání vlivu několika vybraných léčiv na ledvinnou exkreci významného antivirotika lamivudinu, které se používá pro léčbu závažných virových onemocnění. Vylučování tohoto léčiva ledvinami probíhá pomocí specifických transportních systémů, jejichž blokáda jinými léčivy může vést k hromadění léčiva v organismu a způsobit toxické projevy. Projekt směřuje k posouzení případného vlivu několika léčiv, která mohou být podávána současně se zkoumaným antivirotikem, na jeho vylučování v ledvinách.

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)

Informace o interakci léčiv v ledvinách mohou být významné pro klinické používání zkoumaných léčiv. Tyto informace mohou přinést poznatky pro optimalizaci léčby frekventně používaného antivirotika a případně zvýšit bezpečnost s ním spojené léčby.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Potkan kmene Wistar, samec, min. 108, max. ~~16~~2 kusů během let 2019 - 2020

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

Zvíře v experimentu slouží pouze jako dárce orgánu (ledviny) a erytrocytů. Všechny zákroky jsou prováděny v hluboké celkové anestezii. Po experimentu je zvíře usmrceno bez nabytí vědomí. Žádné nežádoucí účinky nejsou očekávány.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Metody na buněčné úrovni nemohou přinést srovnatelná data, protože pro měření vylučovacích parametrů je třeba zachovat celistvou neporušenou ledvinu. Alternativní metoda k perfundované ledvině se zachovalou integritou ledvinné funkce by mohlo být studium eliminačních parametrů *in vivo*, avšak i zde je třeba využití zvířat. Navíc se zde významně uplatňují extrarenální vlivy (eliminace játry aj.) a výsledky by tedy nebyly ekvivalentní použité orgánové metodě. Jiná metoda, která by umožnila stanovit ledvinné exkreační parametry a vliv současně přítomných jiných léčiv na ledvinnou exkreci bez extrarenálních vlivů, tj. která by umožňovala získat experimentální data se stejnou či podobnou vypovídací hodnotou není k dispozici, proto zvíře z experimentů zcela vyloučit nelze.

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

Na modelu perfundované ledviny potkana budou zkoumány jen látky, u kterých byla potenciální interakce s transportéry exprimovanými v ledvinách prokázána v *in vitro* experimentech. Využití těchto dat umožňuje omezit experimenty jen na látky, u kterých lze určitý vliv na vylučování lamivudinu očekávat s vysokou pravděpodobností. V projektu je plánováno využití minimálního počtu zvířat tak, aby ještě bylo možné statistické porovnání získaných údajů v jednotlivých experimentálních skupinách.

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.

Technika perfundované ledviny je téměř výlučně používána s využitím potkaní ledviny. Příčinou je rozměrově výhodné anatomické uspořádání, vhodné pro preparaci ledviny, a velmi dobrá znalost standardních parametrů ledvinné funkce, což umožňuje mezilaboratorní porovnávání. Při manipulaci s laboratorním zvířetem je postupováno šetrně a zvířeti není způsobována žádná bolest ani újma. Během experimentu je zvíře v celkové anestézii, utrčení probíhá také v celkové anestézii, bez uvědomování si negativních stimulů.