

*Vyplňujte jen bílé kolonky!*

**Formulář vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu.**

### NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

**Název projektu pokusů**

Výzkum léčiv a biomarkerů zaměřený na prevenci negativního dopadu na kardiovaskulární systém při protinádorové léčbě

Doba trvání projektu pokusů do 12/2022

Klíčová slova - *maximálně 5* kardiotoxicita, kardioprotekce, biomarkery, mechanismy, patogeneze

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

<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<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 této práce bude studovat: 1. nové možnosti ochrany myokardu před ANT kardiotoxicitou pomocí nově syntetizovaných derivátů DEX a strukturně odlišných inhibitorů Top2b, 2. molekulární patogenezi chronické ANT kardiotoxicity, 3. nové biomarkery kardiotoxicity a prediktory individuální dispozice k rozvoji chronické kardiotoxicity a 4. molekulární patogenezi chronické sunitinibové kardiotoxicity při normotenzii a hypertenzi.

**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)**

Přínosem projektu by měl být základní a předaplikační výzkum kardioprotektivních léčiv, které by umožnily cíleně předcházet rozvoji chronické ANT kardiotoxicity. Dále bychom měli popsat patogenetické mechanismy chronické ANT a sunitinibové kardiotoxicity.

**Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá**

Králičí (kmen Novozélandský bílý), dospělí samci z konvenčního chovu. Maximální počet zvířat pro tento projekt je 504. Maximální počet samců potkanů pro tento projekt je - 72 potkanů Wistar Kyoto a 72 potkanů SHR.

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

Míra závažnosti je mírná.

Opakované podávání antracyklinů může vést k mírnému snížení přírůstku tělesné hmotnosti. Navrhovaná míra závažnosti je mírná, neboť v průběhu pokusu bude vždy docházet pouze k aplikaci látek a odběru krve. Invazivní vyšetření srdeční funkce bude provedeno pouze na konci pokusu v celkové anestezii s následným usmrcením zvířete bez probuzení z narkózy. Použitá laboratorní zvířata nebudou opakovaně používána, neboť k výzkumu budou následně využity všechny orgány. Po usmrcení laboratorních zvířat budou zbytky těl odvezeny speciálním autem k likvidaci spaláním.

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

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

Pokusům předcházejí a doplňují je pokusy *in vitro*, které pomohou vytipovat nejnadějnější nové deriváty a studovat podrobněji prokázané mechanismy. Nicméně tyto pokusy v žádném případě nemohou nahradit komplexní děje provázející chronickou ANT a sunitinibovou kardiotoxicitu *in vivo*. Množství zvířat je redukováno na nezbytné minimum pro dosažení plánovaných cílů a statistickou vyhodnotitelnost výsledků.

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

Množství pokusných zvířat bude odpovídat vědeckým cílům, množství dostupného biologického materiálu u tohoto species a nutnému množství zvířat ve skupině pro statistickou hodnotitelnost výsledků.

**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 studium ANT kardiotoxicity budou použiti dospělí samci králíka (Novozélandský bílý, konvenční chov). Toto plemeno králíka je pro tyto pokusy zvoleno záměrně, neboť tyto studie navazují na předchozí studium kardiotoxicity a kardioprotekce provedené na uvedeném plemeni králíka. Model daunorubicinem (DAU) navozené kardiotoxicity u králíka je pro daný účel studia prokazatelně vhodný - rozvoj morfologických a funkčních změn po podání DAU odpovídá změnám popisovaným u člověka.

Pro studium molekulární patogeneze chronické sunitinibové kardiotoxicity budou použiti dospělí samci potkana kmene Wistar Kyoto, protože jsme v souladu s literaturou v našich předešlých experimentech zjistili dobrou shodu s kardiotoxicitou pozorovanou u tohoto léčiva v klinické praxi. Pro vliv geneticky determinované hypertenze na rozvoj kardiovaskulární toxicity sunitinibu budou stejné experimenty provedeny s užitím dospělých SHR potkanů.

U všech zvířat při manipulacích a neinvazivních i invazivních vyšetřeních bude použita celková anestézie (ketamin s midazolamem, případně pentobarbital a nebo izofluran). Po invazivních měřeních budou všechna zvířata usmrcena předávkováním anestetikem.