

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 46/2019

Název projektu pokusů

Studium účinku návykových látek a dalších přírodních i syntetických ligandů pro opioidní receptory na mozek, lymfocyty a další orgány laboratorního potkana

Doba trvání projektu pokusů | 1.1 2019 – 31.12.2023

Klíčová slova - *maximálně 5* | Opioidní receptory, závislost, laboratorní potkan, mozek

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

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <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 |

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

Studium molekulárních mechanismů adaptace a tolerance vůči návykovým látkám ze skupiny opioidů (morfin apod.) a dalším přirozeným či syntetickým opioidním ligandům. Komplexní analýza (exprese, funkční aktivita, proteomická analýza atd.) změn proteinů signálních drah opioidních receptorů v mozku, případně v dalších orgánech laboratorního potkana a analýza účinnosti imunitní odpovědi izolovaných lymfocytů. MikroPET/CT vyšetření - prostorové zobrazení funkčních vlastností jednotlivých orgánů a tkání v kombinaci se zobrazením změn morfologických struktur v důsledku adaptace a tolerance vůči návykovým látkám resp. dalších studovaných patologických jevů.

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)

Výsledky studie na laboratorních potkanech budou použity pro srovnání s daty pacientů závislých na opioidních látkách, kteří podstupují metadonovou substituční léčbu a získané informace budou sloužit také při vývoji syntetických multifunkčních peptidů - účinnějších léčiv dlouhodobé bolesti, které by snižovaly riziko vzniku závislosti na návykových opioidních látkách. Získané experimentální výsledky budou mít také obecný význam pro pochopení a objasnění mechanismu vzniku drogové závislosti u člověka. MikroPET/CT vyšetření - vizualizace biologických procesů a molekulárních cílových struktur a detailní zobrazení anatomických struktur malých laboratorních zvířat umožňuje přenos dat získaných v biomedicinském výzkumu metodami in vitro do klinické praxe.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Laboratorní potkan kmene Wistar – 150-200 potkanů/rok

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

Zvířatům nehrozí závažnější nežádoucí účinky. Předpokládáme, že podávané látky vyvolají změny v chování, případně bude navozen abstinenční syndrom. Navrhovaná míra závažnosti je mírná. Po skončení experimentu budou zvířata bezbolestně dekapitována (resp. usmrcena cervikální dislokací) v hluboké anestézii, kadavery budou uskladněny předepsaným způsobem a odvezeny k likvidaci asanační službou.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Navrhované experimenty na zvířatech (laboratorních potkanech) nelze nahradit alternativními metodami (např. použitím buněčných linií), neboť je třeba danou problematiku studovat z komplexního hlediska celého organismu (získané údaje budou srovnány s daty pacientů).

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

Počty pokusných zvířat zahrnutých v experimentu jsou stanoveny tak, aby byl zajištěn minimální možný počet zvířat pro dosažení dostatečné statistické významnosti výsledků. Minimalizace počtu zvířat v experimentu je umožněna díky našim předchozím zkušenostem a ověřeným metodickým postupům.

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.

Laboratorní potkani kmene Wistar jsou dobře zavedeným modelovým organismem a patří k nejpoužívanějším laboratorním zvířatům pro studium transmembránové signalizace v mozku a dalších tkáních. Tato zvířata jsou standardně užívaným a dobře zavedeným modelovým organismem v biomedicinském výzkumu, z biologických i chovných a finančních důvodů jsou tato zvířata nejpoužívanější. Při práci se zvířaty bude

dodržován tichý přístup a jemná manipulace. Skenování zvířat mikroPET/CT bude probíhat v celkové inhalační anestézii 1,5 % isofluranem po dobu 20 min. s důsledným monitorováním jejich životních funkcí. Budou dodržovány veškeré etické zásady šetrného zacházení se zvířaty v souladu s platnou legislativou. Bude minimalizován stres a diskomfort zvířat během studie dle podmínek experimentu. Všichni pracovníci účastníci se experimentů jsou proškoleni podle § 16a zákona č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání ve znění pozdějších předpisů. Protokoly pokusů vycházejí ze zákona a vlastní dlouholeté praxe v našich laboratořích.