

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ**Název projektu pokusů**

Použití hydrogelových nosičů chemoterapeutik k testování terapeutických možností u retinoblastomu – studie na králících

Doba trvání projektu pokusů do 12/2021

Klíčová slova - *maximálně 5* retinoblastom, hydrogelový nosič, chemoterapeutika, transsklerální aplikace

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

	základní výzkum
X	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)

Retinoblastom (Rb) je nejčastějším očním maligním nádorem v dětském věku. Při současné používané terapii je indikována k enukleaci polovina postižených očí. Standardní léčba Rb zahrnuje systémové podání chemoterapeutik (CTX) a lokální léčbu (kryoterapie, transpupilární termoterapie, brachyterapie). Závažný problém představuje léčba seedingu ve sklivci, nádorové buňky jsou zde obtížně postižitelné lokální terapií a nedostupné pro systémovou chemoterapii. Plánujeme vývoj nové lokální léčebné strategie Rb za použití hydrogelového nosiče k transsklerální aplikaci CTX (vinkristin, topotecan) s redukcí vedlejších toxických účinků systémové chemoterapie.

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)

Pomocí optimalizované kinetiky uvolňování léčiv a vhodné konstrukce nosičů uvolňujících léčivo směrem k očnímu bulbu a nezatěžujících okolní vaskularizovanou tkáň budou léčiva distribuována do očního bulbu. Budou nalezeny vhodné podmínky pro dosažení vyššího terapeutického účinku CTX bez nežádoucího působení na okolní tkáň.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

králík domácí, max. 48 ks.

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

Zvířata opakovaně pocítí vpich jehly při uvedení do celkové i.m. anestezie. Po probuzení mohou pociťovat přechodný diskomfort v oblasti očí. U některých zvířat, kde dojde k inokulaci buněk retinoblastomu, může dojít k zhoršení vidění na jednom oku. Je proto navrhovaná závažná míra závažnosti pokusů. Po ukončení pokusu budou zvířata humánně utracena předávkováním anestetik.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Navrhované pokusy nelze provést bez použití pokusných zvířat, například s použitím tkáňových, buněčných nebo jiných modelů, neboť bude hodnocena celková reakce organismu a lokální odpověď nádorových buněk ve specifickém prostředí očního bulbu. Tato skutečnost byla ověřena v databázi European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu>)

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

Pro plánované pokusy budou použity pouze nezbytné počty zvířat nutné k ověření metodiky a získání validních výsledků. Jakmile jich bude dosaženo, budou pokusy na zvířatech ukončeny.

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.

Budou použiti dospělí samci SPF králíků domácího plemene Novozélandský bílý. Oční bulbus králíka je vhodným standardním modelem pro výzkum nitroočního působení CTX, který svou velikostí umožňuje vyšetřování i bezpečnou aplikaci. Vycházíme ze zkušeností získaných v předchozích experimentech s intravitreální a episklerální aplikací CTX i z odborné literatury. Zvířata budou po dovozu umístěna v akreditovaném zvěřinci, bude jim poskytnuta odborná péče vyškoleným personálem. Klidné zacházení bude doprovázeno pravidelnou manipulací, aby zvířata přivykla lidské péči. Veškeré zákroky, které by mohly způsobit bolest, budou prováděny v celkové anestezii.