

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů						
Stanovení profylaktické účinnosti antagonisty NMDA receptoru nebo jeho hlavního metabolitu a jejich kombinace se zvoleným reverzibilním inhibítozem acetylcholinesterázy vůči vybrané organofosforové sloučenině						
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		6 měsíců, rok 2021				
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		akutní toxicita, hodnota LD ₅₀ , antagonist NMDA receptoru, hlavní metabolit antagonisty NMDA receptoru, reverzibilní inhibitor aktivity acetylcholinesterázy				
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností						
☒	základní výzkum					
☐	translační a aplikovaný výzkum					
☐	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)					
☐	legislativní účely	jiné zkoušení účinnosti a tolerance				
☐	a běžná výroba	zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie				
☐	běžná výroba					
☐	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat					
☐	zachování druhů					
☐	vyšší vzdělávání					
☐	odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí					
☐	trestní řízení a jiné soudní řízení					
☐	udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech					
Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb						
Hlavním cílem projektu je experimentálně zjistit na albinotických myších ICR schopnost samotného vybraného antagonisty NMDA receptoru nebo jeho hlavního metabolitu a daného antagonisty NMDA receptoru či jeho hlavního metabolitu v kombinaci se zvoleným reverzibilním inhibítozem acetylcholinesterázy snížit akutní toxicitu vybrané organofosforové sloučeniny v případě jejich profylaktického podání. Konkrétním cílem je kvantifikovat míru zvýšené odolnosti experimentálního zvířete (myši) vůči akutním účinkům organofosforové sloučeniny cestou stanovení změn hodnoty LD ₅₀ v závislosti na typu farmakologické profylaxe ve srovnání s neléčenými nebo léčenými akutními účinky bez farmakologické profylaxe. Výsledky projektu přispějí k rozšíření profylaktických možností.						
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)						
Dlouhodobým potenciálním přínosem projektu pokusů bude zvýšení účinnosti farmakologické profylaxe v případě hrozby expozice organofosforovým sloučeninám a tím zvýšení odolnosti člověka v případě expozice organofosforovým sloučeninám.						
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání						
Pokusným zvířatům budou postupně intramuskulárně podány profylaktika, organofosforová sloučenina a případně léčiva. Injekční aplikace potrvá několik sekund.						
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků						
Nepříznivými účinky na zvířata budou projevy intoxikace organofosforovou sloučeninou (slinění, fascikulace), které potrvají maximálně 24 hodin.						
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu						
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu		Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
			Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)		430			X	
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena						
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					0	
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu					0	
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu					0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - uveďte						

Uplatňování 3R
Nahrazení používání zvířat - <i>uvedte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i> Provedení tohoto pokusu na zvířeti je nezbytné, nelze jej nahradit žádnými jinými <i>in vitro</i> metodami. Tento typ experimentu je nutné provádět na celoorganismové úrovni. Reálná profylaktická účinnost je výrazně ovlivněna farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi testovaných profylaktik i toxikokinetickými a toxikodynamickými vlastnostmi zvolené organofosforové sloučeniny, které se uplatní pouze při působení těchto látek na celý organismus. Nelze proto takovéto studie provádět <i>in vitro</i> na izolovaných buňkách či tkáních. Jedná se o komplexní dynamický proces, který nelze studovat pomocí alternativních metod.
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i> Pro jeden typ farmakologické profylaxe bude spotřebováno celkem 60 kusů myši o hmotnosti 25 – 35 g. Maximální počet využitých potkanů v daném projektu bude 430 kusů. K výpočtu přesné dávky bude použit software tak, aby nebyla zvířata nadbytečně užita.
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uvedte příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i> Po celou dobu experimentu budou mít zvířata volný neomezený přístup k pitné vodě a budou krmeny <i>ad libitum</i>. Zvířata budou nejprve aklimatizována a následně přivyknuta na přítomnost experimentátorů a dalšího nezbytného personálu tak, aby byl v maximální možné míře omezen vliv stresu na experiment. Ke zvířeti bude přistupováno klidně, aby nebylo zbytečně stresováno. Bolestivost intramuskulární aplikace je srovnatelná s bolestivostí u člověka, tudíž lokální znecitlivění není požadováno. Pokusy nelze provádět v celkové anestezii, která by zásadně ovlivnila a zkreslila požadovanou informaci, týkající se ovlivnění akutní toxicity vybrané organofosforové sloučeniny sledovanými profylaktickými antidoty včetně nástupu a intenzity klinických příznaků intoxikace. Po ukončení experimentu budou přeživší zvířata usmrcena předávkováním anestetikem.
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i> K danému pokusu postačí malá laboratorní zvířata, konkrétně dospělá myš.

¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu

²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „**nespecifikovaného savce**“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech