

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Identifikace a testování nových protinádorových látek s použitím laboratorních myší v rámci Centra vývoje originálních léčiv –

Doba trvání projektu pokusů od 01.01.2020 do 31.12.2024

Klíčová slova - maximálně 5 protinádorové látky, nanomateriály, cytotoxicita, farmakokinetika, farmakodynamika, animální nádorové modely

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

- ☒ 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 práce je identifikace a testování nových protinádorových látek ze skupiny karboránů, analogů nukleosidů/nukleotidů, chinolonů a triterpenů: identifikace preklinických a klinických kandidátů a biomarkerů účinnosti, u derivátů testovaných v *in vitro* podmínkách s pozitivním cytotoxickým účinkem. Dalším z cílů bude testování farmakokinetiky těchto potenciálních léčiv, jejich toxicity, biodistribuce a metabolizace v živém organismu.

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)

Identifikace a prokázání nebo neprokázání účinnosti a bezpečnosti nových protinádorových látek ze skupiny karboránů, analogů nukleosidů/nukleotidů, chinolonů a triterpenů a identifikace preklinických a klinických kandidátů a biomarkerů účinnosti, u derivátů testovaných v *in vitro* podmínkách s pozitivním cytotoxickým účinkem.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Celkový maximální počet pokusných zvířat, které budou použity při pokusech je 3000 laboratorních myší.

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

Očekávané nežádoucí účinky u zvířat: mírné, dávkování léčiv je v maximální tolerované dávce a nižší.

Navrhovaná míra závažnosti pokusu: střední.

Eutanazie bude vykonána po skončení pokusu: zlomením vazů, dekapitací nebo předávkováním anestetik.

Ověření smrti laboratorního zvířete: zastavení krevního oběhu, zvíře nemá dýchací pohyby, zvíře má fixované oční bulvy a permanentní rozšíření očních pupil a vymizení rohovkového reflexu.

Kadavery budou likvidovány firmou SUEZ Využití zdrojů a.s., spalovna; provoz Olomouc, kód odpadu: 180202.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Pokusná zvířata budou použita k preklinickému *in vivo* testování biologicky aktivních látek (potenciálně nových léčiv). Studium jejich cytotoxické a fotodynamické aktivity, farmakokinetiky a farmakodynamiky, toxicity, biodistribuce a metabolizace v živém organismu nemůže být jinou metodou plně nahrazeno. Pokusy nelze uskutečnit alternativními metodami dle uvedených zdrojů dat:

Vyhledávací rozhraní PubMedu pro vyhledávání alternativních metod k použití zvířat:

<https://toxnet.nlm.nih.gov/altbib.html>

Evropská databáze pro alternativní metody k použití zvířat:

<https://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/projects-and-studies>

Zpráva Referenční laboratoře Evropské unie pro alternativy ke zkouškám na zvířatech (EURL ECVAM):

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/eurl-ecvam-status-report-2017>

EURL ECVAM search guide:

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8835aa05-f780-454a-ac43-7752b38b394e/language-en>

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

Jednotlivé pokusy budou probíhat striktně v souladu s dodržováním pravidla 3R a experimentální zvířata budou vydávána jen proti platnému projektu pokusu.

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.

Studie bude provedena na outbredních nebo inbredních kmenech myší CD-1, NMRI, DBA-2, Balb/c, C57Bl/6, SCID a nude myších. Jde v podstatě o zvířata, na kterých máme zavedené toxikologické a farmakokinetické modely a modely syngenních myších nádorů a xenotransplantátů lidských tumorů. Většina nádorových modelů se provádí na samicích těchto kmenů (s výjimkou karcinomů prostaty) z důvodu menší agresivity a sebepoškozování. Zvířata budou v kvalitě standardního a SPF chovu. Všechny testované látky budou před *in vivo* použitím testované na *in vitro* buněčných

systemech. Pro aplikaci zvířatům budou vybrány pouze ty, s prokázaným *in vitro* efektem. Způsob a schéma aplikace se bude opírat o předchozí *in vivo* experimenty na myších s podobnými látkami. V průběhu pokusů bude používána inhalační nebo injekční anestezie a aplikace testovaných látek i.v., i.m., i.p., r.o., s.c. nebo p.o. cestou nepřesahující rámec standardní injekční aplikace látek. Všichni pracovníci jsou odborně způsobilí pro práci s laboratorními zvířaty a mají příslušné osvědčení, dle zákona č. 246/1992 Sb. v platném znění.