

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Studium účinku originálních derivátů zinečnatých (aza)ftalocyaninů nesoucích náboj ve fotodynamické terapii nádorů na myším modelu

Doba trvání projektu pokusů 2019-2022

Klíčová slova - maximálně 5 fotodynamická terapie, ftalocyanin, azaftalocyanin, cévy, nádor

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

| | |
|----------|--|
| X | 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)

Charakterizace farmakokinetických a farmakodynamických parametrů vybraných originálních derivátů zinečnatých (aza)ftalocyaninů a především jejich účinnosti v eradikaci nádoru na myším modelu.

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)

Určením fotodynamické aktivity nových strukturálních derivátů dojde k získání důležitých informací o jejich chování v podmínkách *in vivo*. Studované látky již vykazaly výjimečnou aktivitu *in vitro*. *In vivo* experimenty jsou důležité pro potvrzení vztahu struktura-účinek a tudíž další budoucí vývoj moderních, účinných a bezpečných fotosensitizerů pro fotodynamickou terapii nádorů s potenciálním využitím v humánní medicíně.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Myši kmene BALB/c, samice. Maximálně 163 zvířat na jednu látku. Maximálně 1972 myši v rámci celého projektu. Tento počet zvířat však předpokládá, že by se všemi studovanými látkami proběhly veškeré experimenty. Reálný počet zvířat očekáváme výrazně nižší.

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

Pro experimenty navrhujeme střední míru závažnosti. Fotosensitizerů obecně mohou vyvolat nežádoucí kožní fotosensitivitu způsobenou silným zdrojem světla – (aza)ftalocyaniny jsou však zástupci druhé generace fotosensitizerů, které mají kožní fotosensitivitu minimální až zcela chybějící. U některých strukturálně odlišných fotosensitizerů (verteporfin a temoporfin – oba jsou však odvozené od struktury chlorinu) byla u pacientů popisována bolest po *i.v.* podání – podání látek zvířatům však bude probíhat v anestezii, aby tomuto potenciálnímu nežádoucímu účinku bylo předcházeno. V literatuře se vyskytují zmínky o tom, že u fotodynamické terapie s krátkým intervalem mezi podáním fotosensitizeru a ozářením se může vytvořit strup na kůži v místě nádoru již dva dny po proběhlé terapii i v případě, že následně dojde k zahojení a eradikaci nádoru.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Pro experimenty na zvířatech budou vybrány látky na základě selekce po proběhlých *in vitro* experimentech na buněčných kulturách. Takové látky musí splnit vysokou fotodynamickou aktivitu a zároveň nízkou toxicitu bez ozáření. Pro tyto originální nové látky nelze získat adekvátní farmakokinetické a farmakodynamická data jinými alternativními modely.

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

Minimalizace počtu zvířat je v našich experimentech samozřejmostí. Navíc, pokud nebude dosaženo *in vivo* účinku u nejvyšší použité fotodynamické dávky, v experimentech se studovanou látkou nebude dále pokračováno. Pro experimenty bude použito 5 zvířat na skupinu, což je minimální množství pro statistické vyhodnocení 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.

K experimentům budou využity samice myši kmene BALB/c, který je vhodným a běžně používaným modelem ve výzkumu fotodynamické terapie nádorových onemocnění. Zákroky (inokulace myši maligními buňkami CT26, aplikace léčiv, intrakardiální punkce krve) a ozařování viditelným červeným světlem budou vždy provedeny v celkové inhalační anestezii, a bude tak omezen stres a zajištěna bezbolestnost. Odběr biologického materiálu bude prováděn vždy v celkové inhalační anestezii a zvíře v ní bude také utraceno. U ustájených zvířat před i v průběhu experimentu bude sledován celkový tělesný stav, životní funkce, stav prostředí a chování. V případě jakéhokoli zjištěného nestandardního stavu dojde k okamžitému informování vedoucího projektu pokusů a veterinárního lékaře, kteří rozhodnou o dalším postupu.