

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů

Biokompatibilní nanočástice jako cílené systémy dodávání léčiv a terapeutika pro léčbu experimentálně navozeného mozkového iktu – potkaní model

Doba trvání projektu pokusů - v měsících 40

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾ Potkan, fibrinolýza, altepláza, plazminogen, MAOETIB

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

Cílem celosvětového výzkumu v oblasti cévních mozkových příhod je zvýšení účinnosti trombolýzy, popřípadě kombinovaného úkonu a zvýšení bezpečnosti nasazené léčby. Jednou z možností, jak zvýšit efektivitu a bezpečnost léčby je aplikace „cílených systému dodávání léčiv“ (targeted drug delivery systems, TDDS). V projektu budou vyvinuty nové TDDS se schopností se cíleně vázat na tromboembolus, současně tromboembolus vizualizovat a dotací plazminogenu do embolu zrychlit jeho rozpuštění. Pro zacílení na tromboembolus (TE) bude na povrch TDDS navázán plazminogen, což je tělu vlastní struktura. RTG-denzní vizualizaci částice zajistí polymerní MAOETIB, kterého biodegradabilita a bezpečnost jsou již z literatury známy

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)

Nový TDDS má hypotetický potenciál zvýšení účinnosti trombolýtické léčby při zachování bezpečnosti a současně snad přinese novou možnost zobrazit tromboembolus pomocí skiaskopie a počítačové tomografie.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání

Model systémové embolizace – (115 ks) uvedení do celkové anestezie (inhalační úvod, inj.aplikace anestetika) chirurgický zákrok, aplikace plazminogenu, infuze fibrinolytika – 90 min., usmrcení předávkováním anestetik. Model tromboembolické okluze – (124 ks) uvedení do celkové anestezie (inhalační úvod, injekční aplikace anestetika), chirurgický zákrok, aplikace antibiotik inj., aplikace terapeutika TDDS, aplikace analgetik inj., usmrcení předávkováním anaestetik

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků

Pokus pravděpodobně způsobí středně závažné zhoršení celkového stavu pokusných zvířat. Jedná se o chirurgický zákrok v celkovém znecitlivění a za použití příslušných prostředků snižujících bolest spojenou po zákroku s bolestí, utrpením nebo zhoršením celkového stavu pokusného zvířete. Po ukončení celého experimentu budou zvířata utracena předávkováním anestetiky.

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
Potkan laboratorní (Rattus norvegicus)	239			239	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					

Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navržena do přírodního stanoviště či systému chovu					0
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu					0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - <i>uved'te</i>					
Uplatňování 3R					
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>					
Vzhledem k cílům pokusu není alternativa <i>in vitro</i> možná ani použití jiné alternativní metody (při respektování doporučení EURL ECVAM). Bude sledována komplexní reakce organismu.					
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>					
Počet zvířat je vzhledem k náročnému charakteru experimentu minimální a další redukce by vedla k nesignifikantním výsledkům. Zvolené operační postupy a přímé sledování trombolýzy minimalizují množství použitých zvířat					
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te 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>					
Zákroky způsobující bolest nebo vyžadující imobilitu zvířete probíhají v celkové anestezii. Imobilizace zvířete je prováděna pomocí isofluranové inhalační anestezie. Chirurgické zákroky budou prováděny za použití injekční anestezie diazepam + ketamin + xylazin. Pooperační analgezie bude zabezpečena aplikací kyseliny tolfenamové (Tolfedine). Manipulace se zvířaty bude prováděna v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů, a v souladu s vyhláškou č. 419/2012 Sb., o ochraně pokusných zvířat.					
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>					
Potkan laboratorní – Vzhledem ke zkušenostem s modelem SAE a TE-MCAO, které jsou vyvinuté pro potkany, je v projektu plánováno použití potkanů.					

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