

Vyplňujte jen bílé kolonky!

Formulář vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu.

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů	
Studium farmakologické inhibice poškození DNA v myokardu a následné buněčné odpovědi jako kardioprotektivní strategie vůči chronické antracyklinové kardiotoxicitě na modelu u králíka	
Doba trvání projektu pokusů - v měsících	48 měsíce
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾	králík, daunorubicin, kardiotoxická, kardioprotekce, poškození DNA
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
☐	a běžná výroba
☐	jiné zkoušení účinnosti a tolerance
☐	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 tohoto projektu bude popsat poškození DNA a aktivaci následné buněčné odpovědi v myokardu po podání antracyklinových cytostatik ve vztahu k rozvoji kardiotoxicity a srdečního selhání. Dále bude zkoumáno, jestli farmakologická inhibice těchto účinků v myokardu může být zodpovědná za úspěšnou a klinicky přenositelnou ochranu myokardu před touto antracyklinovou kardiotoxicitou. Dalším cílem bude studium nových látek, které by na základě tohoto mechanismu chránily myokard před antracyklinovou kardiotoxicitou.	
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)	
Přínosem tohoto projektu by mělo být získání informací a nových potenciálních léčiv, které by následně mohly být využity pro ochranu srdce pacientů před toxicitou navozenou chemoterapií obsahující antracykliny.	
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání	
Králíkům bude aplikováno antracyklinové cytostatikum i.v. buď jednorázově (akutní experimenty) nebo opakovaně (5x, 8x, či 10x k navození chronické kardiotoxicity). Současně budou podávána léčiva, která by cytostatikem navozené poškození mohla inhibovat (různé cesty podání i.v., i.p.) a bude studováno, jestli to povede k úspěšné ochraně před srdečním selháním. Akutní experimenty budou trvat 2–48 hodin a chronické experimenty pak 11 týdnů. V průběhu bude odebráno zvířatům malé množství krve pro analýzu biomarkerů toxicity a srdeční funkce bude hodnocena neinvazivně. Invazivní vyšetření srdeční funkce bude provedeno pouze na konci chronických experimentů a zvíře bude poté ihned předávkováno anestetikem bez nabytí vědomí. Jiné chirurgické zákroky nejsou plánovány.	
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků	
V akutních experimentech s jednorázovým podáním klinicky relevantní dávky studovaného cytostatika zdravým dospělým králíkům je známo, že nedochází k významným změnám zdravotního stavu. Opakované podávání zkoumaného cytostatika může vést k mírnému snížení přírůstku tělesné hmotnosti. V průběhu pokusu bude docházet pouze k aplikaci látek, odběrům krve a neinvazivním vyšetřením srdeční funkce. Stresu, diskomfortu a případné mírné bolesti v souvislosti s výše popsány úkony bude účinně předcházeno podáním lehké celkové anestezie s analgetickým a amnestickým účinkem. Invazivní vyšetření srdeční funkce bude provedeno pouze na konci pokusu v celkové anestezii s následným usmrcením zvířete bez probuzení z narkózy. Nicméně dosažená kumulativní dávka daunorubicinu může u menší části pokusných zvířat navodit výraznou systolickou dysfunkci, která navzdory absenci zátěže v klecovém chovu může přesahovat větší zátěž než „mírnou“. Z tohoto důvodu je navrhovaná klasifikace závažnosti „střední“.	

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
králík	626			626	
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 - <i>uved'te</i>					
Všichni králíci budou na konci experimentu usmrceni a jejich tkáně následně analyzovány.					
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>					
Pokusům předcházejí a doplňují je pokusy <i>in vitro</i>, které pomohou vytipovat nejnadějnější nové deriváty a studovat podrobněji prokázané mechanismy. Nicméně tyto pokusy v žádném případě nemohou nahradit komplexní děje provázející chronickou ANT kardiotoxicitu. Alternativní přístupy, které by spolehlivě nahradily tyto <i>in vivo</i> pokusy a poskytly stejný stupeň poznání v kontextu celého organismu nejsou známy.					
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>					
Množství pokusných zvířat bude odpovídat vědeckým cílům, množství dostupného biologického materiálu u tohoto species a nutnému množství zvířat ve skupině pro statistickou hodnotitelnost výsledků. Pokusy budou zahajovány pilotními experimenty. Složitějším chronickým <i>in vivo</i> experimentům bude předcházet <i>in vitro</i> screening a následně akutní <i>in vivo</i> experimenty, které by měly zvýšit pravděpodobnost zachytu pozitivního výsledku. Málo nadějně látky nebudou dále studovány. Odebrané vzorky krve a tkáně budou dále uchovávány, aby mohly sloužit pro porovnání i v budoucích experimentech.					
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>					
Manipulovat se zvířaty bude zkušený personál a všechny manipulace, které by mohly být bolestivé nebo by navozovaly stres zvířat, budou provedeny v celkové anestezii.					
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>					
Samci králíka byli zvoleni záměrně, neboť tyto studie navazují na naše předchozí studie. Model daunorubicinem navozené kardiotoxicity u králíka je pro daný účel studia prokazatelně jeden z nejvhodnějších vůbec, protože rozvoj toxických změn odpovídá změnám popisovaným u člověka.					

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