

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Istraživanje međudjelovanja irinotekana i tetrahidrokanabinola na laboratorijskim glodavcima integriranjem biokemijskih, molekularno-bioloških, patohistoloških i analitičkih metoda																								
Trajanje projekta	10/2019 – 06/2020																								
Ključne riječi (najviše do 5)	Irinotekan, tetrahidrokanabinol, glodavci, tumor, međudjelovanja																								
	Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika):																								
	<table border="1"> <tr> <td>Temeljno istraživanje</td><td>da</td><td></td></tr> <tr> <td>Translacijska i primijenjena istraživanja</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Očuvanje vrste</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Visoko obrazovanje ili osposobljavanje</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Forenzička ispitivanja</td><td></td><td>ne</td></tr> <tr> <td>Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima</td><td></td><td>ne</td></tr> </table>	Temeljno istraživanje	da		Translacijska i primijenjena istraživanja		ne	Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja		ne	Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje		ne	Očuvanje vrste		ne	Visoko obrazovanje ili osposobljavanje		ne	Forenzička ispitivanja		ne	Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima		ne
Temeljno istraživanje	da																								
Translacijska i primijenjena istraživanja		ne																							
Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja		ne																							
Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje		ne																							
Očuvanje vrste		ne																							
Visoko obrazovanje ili osposobljavanje		ne																							
Forenzička ispitivanja		ne																							
Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima		ne																							
Opišite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Specifični ciljevi projekta su ispitati održivost pretpostavke da istovremeno unošenje visokih koncentracija THC-a i irinotekana može dovesti do neželjenih međudjelovanja na molekularnoj, sub-staničnoj, staničnoj/tkivnoj te razini organa i čitavog organizma. Na to upućuje činjenica da se metabolički putevi irinotekana i THC-a u organizmu međusobno preklapaju, o čemu postoji općeniti nedostatak saznanja. S obzirom na činjenicu kako je upotreba pripravaka s THC u porastu, provođenjem ovih istraživanja moglo bi se dobiti niz rezultata korisnih za moguću primjenu u kliničkoj praksi.																								
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprjeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Projektni rezultati mogli bi unaprijediti temeljna znanja na području eksperimentalne toksikologije, farmakologije i onkologije te pridonijeti saznanjima o međudjelovanju ispitivanih agensa na više organizacijskih razina: biokemijskoj, molekularnoj i staničnoj razini, te razini različitih organa/sustava organa. Tome u prilog govore podaci koje smo dobili detaljnim pretraživanjima do sada objavljene relevantne znanstvene literature iz problematike projekta, a koji upućuju na nedostatak znanstvenih dokaza o rizicima i potencijalnom toksičnom djelovanju preparata s visokim postotkom THC-a te njihovim učincima na ishode konvencionalne kemoterapije. U dostupnoj literaturi nema podataka o međudjelovanju THC-a i irinotekana niti u liječenih bolesnika, niti na životinjskim modelima. Stoga je opravdano pretpostaviti i očekivati da će predloženi projektni prijedlog dati odgovore na niz spornih pitanja i rezultirati znanstvenim spoznajama koje se s animalnog modela mogu ekstrapolirati na realnu kliničku situaciju. Realizacijom predloženog projekta sa znanstvenog stanovišta dobit će se uvid u nepoznata ili nedovoljno istražena međudjelovanja irinotekana i THC-a. Osim doprinosa temeljnim znanjima o biokemijskim i toksikološkim svojstvima ispitivanih agensa, predloženo istraživanje moglo bi dati usmjerenja farmakolozima i onkolozima za prevenciju nuspojava kemoterapije te rezultirati novim informacijama od značaja u području istraživanja raka.																								
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	U istraživanju će se koristiti Wistar štakori i BALBc miševi, a predviđeni broj životinja je 75 (štakori) + 50 (miševi)																								
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Ispitivani spojevi kao i indukcija razvoja tumora obavljati će se parenteralnom aplikacijom, odnosno želučanom sondom pri aplikaciji THC-a pa stoga životinje tijekom tretmana neće biti izložene značajnoj boli ili stresu. Doze ispitivanih spojeva koje će se koristiti u pokusima izabrane su prema dostupnoj literaturi i niže su od vrijednosti letalnih doza. Također, neće biti izazivanja nikakve boli tijekom sakupljanja 24-																								

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

	satnog urina i fecesa u metaboličkim kavezima. Na kraju tretmana životinje će biti najprije anestezirane intraperitonealnom aplikacijom anestetika, u iskrvarenje i uzorkovanje krvi iz presječenih vratnih krvnih žila bit će izvedeni u općoj anesteziji. Uzorkovanje tkiva bit će izvedeno <i>post mortem</i>. Njegu i skrb životinja tijekom tretmana, brigu o životinjama u metaboličkim kavezima, aplikaciju anestetika, uzorkovanje krvi i usmrćivanje provodit će kvalificirano osoblje.
Primjena načela 3R	
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje.	Istraživanja nije moguće provesti alternativnim metodama koristeći npr. stanične kulture jer se međudjelovanje irinotekana i THC želi istražiti u kompleksnom sustavu živog organizma u kojem su svi organski sustavi i biokemijski čimbenici interaktivno povezani i međuovisno odgovorni za pojavu nekog učinka. Ti parametri podložni su regulaciji putem različitih signalnih molekula. Za takav tip istraživanja ne postoje <i>in vitro</i> ili <i>in silico</i> modeli u kojima je moguće oponašati (pato)fiziološke interakcije među stanicama i organima te se iz tog razloga moraju rabiti životinjski modeli.
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	U istraživanjima će se upotrebljavati minimalni broj životinja koji udovoljava zahtjevima vjerodostojnih statističkih analiza u smislu donošenja točnih zaključaka i vjerodostojne interpretacije rezultata. Od svih životinja u pokusu uzimat će se maksimalno mogući broj uzoraka tkiva i organa za daljnju obradu.
3. Poboľjšanje Objasniti izbor vrsta i zašto su korišteni životinjski modeli primjereniji od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve. Objasniti opće mjere koje će se poduzeti kako bi se smanjile štete za životinje.	U istraživanjima kancerogenosti najčešće korišteni životinjski modeli su modeli na štakorima i miševima određenih sojeva. U našem predviđenom istraživanju biti će korišten soj Wistar štakora i BALBc miševa (s tumorima) koji u potpunosti zadovoljavaju zahtjevima protokola te su stoga primjereni model za usporedbu dobivenih rezultata s jedne strane, a s druge strane i zbog prihvatljive cijene životinja. Tijekom trajanja pokusa životinje će boraviti u strogo kontroliranim uvjetima s obzirom na temperaturu, relativnu vlažnost zraka, optimalno osvjetljenje (režim svjetlo –tama) i minimalne buke, sukladno propisima i operativnim postupcima koji se primjenjuju u Jedinici za laboratorijske životinje Instituta. Životni prostor životinja tijekom pokusa biti će obogaćen u tu svrhu proizvedenim proizvodima (kartonske kućice, tuneli, drveni blokovi za grickanje) tako da životinje mogu iskazati raspon svojeg uobičajenog ponašanja, a čime neće biti ugrožen tijek i ishod istraživanja.