

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Role bilirubinu v regulaci zánětlivé odpovědi

Doba trvání projektu pokusů do VI/2020

Klíčová slova - *maximálně 5* bilirubin, oxidační stres, zánět, signální dráhy, jaterní transportéry

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)

Náplní práce bude výzkum protizánětlivých účinků bilirubinu *in vivo*. Bilirubin byl dlouhou dobu vnímán pouze jako odpadní molekula s potenciálně toxickými účinky zejména na centrální nervový systém, nicméně dnes je bilirubin v centru pozornosti vědců díky jeho protektivním účinkům. Mírně zvýšená koncentrace bilirubinu vykazuje antioxidační, imunomodulační a protizánětlivé účinky, které byly pozorovány u pacientů s onemocněními související s oxidačním stresem a chronickými záněty. Přesné mechanismy protektivního působení bilirubinu nejsou stále plně objasněny a jsou předmětem intenzivního výzkumu, přitom porozumění mechanismům účinků bilirubinu by mohlo pomoci terapeutickému využití látek mírně zvyšujících systémové koncentrace bilirubinu.

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)

Porozumění vztahům mezi protektivním a fyziologickým působením bilirubinu by mohlo pomoci terapeutickému využití látek zvyšující hladinu bilirubinu v organismu. Získané výsledky budou mít vědecký charakter a budou publikovány v biomedicínských odborných časopisech a zpřístupněny vědecké veřejnosti. Jelikož genetický profil potkanů kmene Gunn odpovídá jedincům s Gilbertovým syndromem, mohou data posloužit k bližšímu poznání tohoto onemocnění.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentu budou použity dvě skupiny potkanů a to dospělí jedinci kmene Gunn (nekonjugovaná hyperbilirubinémie, homozygoti) a příslušné normobilirubinémické kontroly (heterozygoti). Během 2 let nebude použito víc než 100 potkanů.

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

Navrhovaná míra závažnosti je střední, zvířata mohou pociťovat strach a mírnou imunologickou odezvu na LPS, ale nebude jim způsobeno závažné utrpení. Po aplikaci LPS budou při narkóze zvířata šetrně usmrcena tak aby nedošlo k navození stresové odpovědi.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Alternativní metody nepostihují složitost zkoumané problematiky a proto nemohou nahradit navrhované experimenty.

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

Analýza předchozích výsledků a dostupných dat z literatury minimalizuje počet experimentálních zvířat a to zejména díky optimalizaci designu *in vivo* experimentu. Vzhledem k biologické rozmanitosti je nutné počet (n=8) přizpůsobit statistickému vyhodnocení a interpretaci 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.

Zacházení se zvířaty bude odpovídat příslušným právním předpisům. Laboratorní potkani obecně jsou vhodným a běžně užívaným modelem při výzkumu metabolismu různých látek, včetně bilirubinu a při studiu zánětlivé odpovědi organismu. Potkani kmene Gunn jsou unikátním modelem nekonjugované hyperbilirubinémie, jelikož mají vrozený deficit enzymu UGT1A1. Srovnáním s příslušnými kontrolami (heterozygoti) je možno přímo sledovat roli bilirubinu a roli zánětu při zkoumaných procesech. Potkani nejsou během života vystaveni žádné psychické ani fyzické újmě. Podmínky a umístění chovu splňují požadavky vyhlášky o ochraně pokusných zvířat. Pokud by došlo ke známce poškození či bolesti, bude pokus ihned ukončen.