

Vyplňujte jen bílé kolonky!

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

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Nové terapeutické intervence pro modulaci homeostázy žlučových kyselin a cholesterolu CAR ligandy.

Anglický název: Novel therapeutic intervention for modulation of bile acids and cholesterol homeostasis with CAR ligands.

Doba trvání projektu pokusů 3 roky, do 31.12.2021

Klíčová slova - maximálně 5 NASH; kardiovaskulární léčiva; myši; solubilní endoglin

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)

Cílem pokusů je zmapování regulovaných kaskád a posouzení terapeutického potenciálu agonistů Konstitutivního androstanového receptoru (CAR) na zvířecím modelu cholestázy a nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD).

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)

Informace získané během řešení projektu významně přispějí k budoucímu možnému využití CAR agonistů v terapii jaterních i jiných patologií.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům bude využit standardní C57BL/6 kmen a odvozené kmeny s vneseným humánním hCAR receptorem, s knockoutovaným Abcg8 transportérem pro cholesterol (Abcg8^{-/-}), nebo s knockoutovaným Insig1 proteinem blokujícím proteolytickou aktivaci SREBP-1c aktivátoru lipogeneze (Insig1^{-/-}). Bude použito 260 zvířat během 3 let řešení projektu.

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

Aplikovaná vysokotuková dieta vede k hmotnostním přírůstkům bez objektivních nežádoucích účinků. Hlavním nežádoucím účinkem ethinylestradiolu je požadovaný cholestatický efekt, který je mírnějšího stupně a nepůsobuje zvířeti závažnou organickou poruchu jater. TCPOBOP agonista CAR není v daném dávkování provázen u zvířat nežádoucími účinky. Míra závažnosti je střední. Po ukončení pokusu budou všechny vnitřní orgány využity k dalším analýzám. Ostatní biologické zbytky budou zamražena a následně likvidovány v akreditované spalovně.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Náhrada zvířat za alternativní *in vitro* model není možná, jelikož NAFLD i cholestáza je komplexní jaterní onemocnění podmíněné reakcí několika buněčných typů, což nelze plnohodnotně nahradit buněčným, ani jiným modelem. Nicméně pro experimenty bude použit jen nejnutnější počet zvířat - reduction. Refinement – experimenty bude provádět zkušený tým s vypracovanými postupy pro redukci utrpení zvířat. Všechny invazivní zákroky budou probíhat během celkové anestezie.

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

Struktura experimentů je navržena po důkladné teoretické přípravě v dané problematice a navazuje na dlouhodobé zkušenosti realizujícího týmu. Pro experimenty budou použity klinicky a preklinicky ověřené dávky v prověřených schématech. Všechny odebrané vzorky budou dlouhodobě skladovány (-80 °C) pro možnost dodatečných analýz.