

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569						
Název projektu pokusů						
„Sledování vlivu Carotuximabu na expresi a funkci endoglinu a hladiny solubilního endoglinu ve vztahu k rozvoji endotelové dysfunkce, aterogeneze a jaterního poškození na myším modelu.“						
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		32				
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		Carotuximab, endoglin, solubilní endoglin, aterogeneze, jaterní fibróza				
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností						
☒	základní výzkum					
☐	translační a aplikovaný výzkum					
☐	legislativní účely a běžná výroba	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)				
☐		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 projektu je ověřit, zda je Carotuximab schopen ovlivnit rozvoj endotelové dysfunkce a aterogeneze, jaterní fibrózy <i>in vivo</i> díky přímému vlivu na Eng a sEng. Budeme studovat, zda je Carotuximab schopen ovlivnit vznik endotelové dysfunkce v aortě u apoE deficientních myši a fibrotický proces v játrech u myšiho modelu NASH a myšiho modelu fibrózy vlivem na Eng a sEng.						
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)						
Dosavadní literární poznatky nejen z našich studií prokázaly význam endoglinu a jeho solubilní formy v patogenezi endotelové dysfunkce, aterogeneze a nealkoholické jaterní steatózy. Budeme tedy zkoumat, zda ovlivnění endoglinu a solubilního endoglinu modelovou látkou (Carotuximab) vede k ovlivnění těchto v dnešní době zásadních patologických stavů. Tím bychom mohli poukázat na to, že je nutné tyto biomarkery studovat, sledovat a případně později používat v humánní medicíně.						
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání						
U zvířat po podávání různých typů diety dochází k experimentálnímu navození hypercholesterolemie, endotelové dysfunkce, aterogeneze, jaterní fibrózy a NASH. Carotuximab bude podáván i.p. 2x týdně po dobu 4-8 týdnů dle experimentálního modelu a studie. Tyto stavy zvíře nikterak nestresují, a proto je navrhovaná míra závažnosti – mírná. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena a po odebrání nezbytných tkání odvezena k likvidaci asanační firmou.						
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků						
Experimentální diety nemají zásadní nepříznivý vliv na zvířata.						
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
Myš laboratorní (Mus musculus)		176		176		
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 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>uvedte</i>					
Zde neplánujeme žádná zvířata.					
Uplatňování 3R					
Nahrazení používání zvířat - <i>uvedte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>					
Plně nahradit laboratorní zvíře v tomto typu experimentu nelze. Část experimentů, zejména na molekulární úrovni probíhá <i>in vitro</i> na různých typech endotelových buněk, které by měly osvětlit výsledky <i>in vivo</i> experimentů. Výsledky se budou navzájem doplňovat. Využití <i>in vitro</i> metod napomůže snížení počtu laboratorních zvířat v experimentu.					
Omezení používání zvířat - vysvětlíte, 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).					
U ustájených zvířat před experimentem i v celém jeho průběhu bude sledován celkový tělesný stav, životní funkce, stav prostředí (podestýlka, stav klece) a chování. Zvířata budou mít k dispozici vodu a krmivo ad-libitum (ST-1– před započítáním experimentu; vysokotuková dieta a DDC dieta – v průběhu experimentu). V případě jakéhokoli zjištění nestandardního stavu jsou informováni vedoucí projektu pokusu a veterinární lékař, kteří rozhodnou o dalším postupu.					
Šetrné zacházení se zvířaty - uveďte 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					
Během průběhu experimentu zvířatům nebude činěna žádná bolest ani stresující úkony. Po ukončení podávání diety budou myši utráceny zlomením vazů.					
Použité druhy zvířat - vysvětlíte výběr druhů a souvisejících životních stadií					
Experimentální myší model (C57BL/6J a apoE-deficientní (C57BL/6J) kmen) je díky svému biochemickému profilu a náchylnosti k rozvoji aterosklerózy jediný možný pro současné sledování aterosklerózy a jaterní fibrózy a zánětu.					

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