

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Studium ligandů konstitutivního androstanového receptoru a pregnanového X receptoru

Doba trvání projektu pokusů v měsících	47	
Klíčová slova	Konstitutivní androstanový receptor (CAR)	
Metabolický syndrom	Pregnanový X receptor (PXR)	
	0	

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Gastrointestinální systém včetně jater [PB5]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Metabolický syndrom a s ním spojená inzulinová rezistence jsou onemocnění, která bývají spojená s obezitou, vysokým tlakem, rizikem pro vznik aterosklerózy, hypercholesterolémie a dyslipidémie. To mívá za následek vážné poškození orgánů. Oba receptory CAR a PXR regulují metabolismus tuků a tedy mají vliv na vznik a komplikace s obezitou. Jejich myší forma je odlišná od lidské tedy myší ligandy nefungují na lidský receptor, tento limit právě překonává humanizovaný myší kmen PXR/CAR/CYP3A4. Výsledky našich předchozích in vitro experimentů vedly k určení 5 slibných potenciálních ligandů v jaterních tkáních. Dalším velmi důležitým krokem našeho výzkumu je otestování těchto potenciálních látek in vivo, a to v definovaných kmenech WT – C57BL6 a humanizovaných myší - PXR/CAR/CYP3A4. Myší model je stále tím nejlepším a nejspolehlivějším, pokud jde o napodobení vývoje metabolického syndromu u lidí.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Selhání jater je třetí nejčastější příčinou úmrtí ve světě, a zůstává jedním z hlavních celosvětových zdravotních problémů. V naší laboratoři identifikujeme a charakterizujeme nové ligandy konstitutivního androstanového receptoru a pregnanového X receptoru. Výsledky našeho výzkumu povedou k získání nových důležitých poznatků o tomto onemocnění a také díky nim budeme moci porozumět jeho vzniku a progresi, odhalit jeho slabiny a navrhnout nové možnosti léčby.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Aplikace látek injekčně -3x týdně po dobu 4-7 týdnů.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Nárůst hmotnosti, myši budou váženy 1x týdně, jelikož váha nemusí být nejlepším ukazatelem pomalu postupujícího onemocnění, plánujeme sledovat i chování myší a jejich případný diskomfort po aplikaci látek.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
myš laboratorní (Mus musculus) [A1]	0	0	1065	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat		
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty
Laboratorní myši budou utráceny cervikální dilokací, charakter pokusu neumožňuje jejich opakované použití.

Uplatňování 3R
Nahrazení používání zvířat
Žádný podobný model, který by dosahoval takové komplexity a současně byl velmi blízce geneticky příbuzný k člověku neexistuje. V současné době neexistuje model pro vývoj metabolického syndromu in vitro. In vitro modely nemohou poskytnout objektivní informaci o stavu a funkci organismu.

Omezení používání zvířat
Počet zvířet v kohortě se řídí pravidly pro stanovení minimálního počtu myší pro statistické zhodnocení. Snížení celkové produkce myší pro jednotlivé projekty tím, že se použijí kromě mladých samic, která jsou obecně ve výzkumu preferenčně využívána i samci a zvířata vyššího věku. Provedení trialů s malým počtem laboratorních myší (1-3) a průběžné vyhodnocování výsledků před započítáním testů s větším počtem myší napomáhá výrazně k omezení celkového počtu zvířat použitých pro projekt.

Šetrné zacházení se zvířaty
Šetrné zacházení a minimalizace traumatizace tkání je nezbytností pro úspěšné vytvoření myšího modelu. Zvířata budou při aplikaci monitorována, především s ohledem na možný výskyt poruch chování, ztráty tělesné hmotnosti o více jak 20% či jiných známek utrpení nebo nemoci. V případě výskytu těchto známek budou myši usmrceny metodou cervikální dislokace. Pro manipulaci se zvířaty využíváme doporučené techniky z webu oslovet.norocpa.no, například omezení chytání myší za ocas a za kůži krku s využitím tunelů a pevných podložek k přenášení myší.

Použité druhy zvířat - vysvětlení

Laboratorní myš dospělý jedinci