

Vyplňujte jen bílé kolonky!

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

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Studium senescence jako potenciální bariéry maligní progresy s použitím laboratorních myší

Doba trvání projektu pokusů do 31.12.2024

Klíčová slova - maximálně 5 senescence, DNA polymeráza γ , p16, luciferáza, tdTomato fluorescenční protein

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. řešení vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Na fibroblastových liniích (odvozených z netransgenických i transgenických myší) budou v *in vitro* experimentech testovány látky za účelem hodnocení jejich schopnosti indukovat a urychlit senescenci případně senescenci zpomalit nebo úplně zastavit. Látky vyhodnocené v *in vitro* testech jako aktivní budou následně v *in vivo* experimentech aplikovány netransgenickým i transgenickým myším. Pro analýzu vlivu vybraných aktivních látek na reparaci DNA budou netransgenické i transgenické myši lokálně ozařovány jak pomocí ionizujícího záření, tak pomocí UV záření. Lokálně bude ozařována kůže ve vyholené oblasti na hřbetu zvířete nebo v případě myších xenograftů budou ozařovány nádory.

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)

Zjištění patofyziologického podkladu senescence a případná příprava látek, které ovlivňují primární patogenetické momenty senescence. Identifikace a prokázání nebo neprokázání účinnosti a bezpečnosti nových protinádorových látek a identifikace preklinických a klinických kandidátů a biomarkerů účinnosti.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

V průběhu řešení projektu (2020-2024) použijeme maximálně 900 netransgenických a 900 transgenických myší.

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

Nežádoucí účinky léčiv budou minimalizovány stanovením maximální tolerované dávky jednotlivě i v kombinacích. Očekávané nežádoucí účinky u zvířat: střední, dávkování léčiv je v maximální tolerované dávce a nižší. Navrhovaná míra závažnosti pokusu: střední. Eutanazie bude vykonána po skončení pokusu: zlomením vazy: může; dekapitací; vykrvením (exsanguinací) nebo předávkováním anestetik. Utracená pokusná zvířata budou uskladněna v mrazicím boxu. Kadavery budou likvidovány firmou SUEZ Využití zdrojů a.s., spalovna; , kód odpadu: 180202.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Jako jednu z možných alternativních metod budeme používat *in vitro* studie genetických a epigenetických mechanismů senescence na myších fibroblastových liniích odvozených z transgenických a netransgenických přirozeně stárnoucích myší. Látky vyhodnocené v *in vitro* testech jako aktivní budou následně v *in vivo* experimentech aplikovány netransgenickým i transgenickým myším, bude studována jednak jejich farmakokinetika, farmakodynamika, toxicita, metabolizace a kde to bude možné i biodistribuce a poté hodnocena jejich využitelnost jako potenciálních terapeutik v klinické praxi.

Pokusná zvířata budou použita k preklinickému *in vivo* testování biologicky aktivních látek (potenciálně nových léčiv). Alternativní metody pro ověření aktivních látek, které mají stejnou spolehlivost a vypovídací hodnotu jako *in vivo* experimenty, nám nejsou známy a nenašli jsme je ani v možných zdrojích (OECD, EURL ECVAM, European Pharmacopoeia) uvedených v pokynech pro vyplňování žádosti o schválení projektu pokusů. Studium jejich cytotoxické a fotodynamické aktivity, farmakokinetiky a farmakodynamiky, toxicity, biodistribuce a metabolizace v živém organismu nemůže být jinou metodou plně nahrazeno.

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

Zvířata budou v kvalitě SPF. Všechny testované látky budou před *in vivo* použitím testované na *in vitro* buněčných systémech. Pro aplikaci zvířatům budou vybrány pouze ty, s prokázaným *in vitro* efektem. Pro omezení množství používaných zvířat se budeme při navrhování pokusu opírat o předchozí *in vivo* experimenty s podobnými látkami, resp. zářeními a o informace získané v odborné literatuře.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlíte volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlíte obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újm způsobených zvířatům na minimum.

Způsob, schéma, dávka aplikovaných látek nebo záření se bude opírat o předchozí *in vivo* experimenty na myších s podobnými látkami, resp. zářeními. V průběhu pokusů bude používána inhalační nebo injekční anestezie a aplikace testovaných látek i.v., i.m., i.p., r.o. nebo s.c. cestou nepřesahující rámec standardní injekční aplikace látek. Dané úkony budou konzultovány s veterinárním lékařem a pod kontrolou vedoucího pokusu. Všichni pracovníci jsou odborně způsobilí pro práci s laboratorními zvířaty a mají příslušné osvědčení, dle zákona č. 246/1992 Sb. v platném znění.