

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Xenotransplantace buněčných linií ovariálního, popř. endometriálního původu u laboratorních myší.

Doba trvání projektu pokusů do prosince 2023

Klíčová slova - maximálně 5 Ovariální karcinom, endometriální karcinom, glykolýza, karcinogeneze

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 studie je ověření toho, zda odlišnosti v aktivitě glykolytické dráhy v předmětných buněčných liniích vedou ke změně růstu xenotransplantátů *in vivo* a k jejich odlišné senzitivitě na protinádorová léčiva

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)

Pomocí analýz buněčných kultur jsme dospěli k závěru, že spínání jednotlivých izoenzymů hexokináz vede k odlišným fenotypovým projevům na úrovni metabolismu a buněčné signalizace, přičemž tyto projevy lze diferenciatně ovlivnit látkami s protinádorovým účinkem, např. rapamycinem, torinem a metforminem. Pro správnou interpretaci výsledků je nutno experimenty provést nejen na úrovni buněčných kultur, ale i v experimentálních zvířatech, a to tak, aby se ukázalo, zda zkoumanými přístupy dochází k ovlivnění růstu a metastazování xenotransplantovaných linií.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Nejvýše 252 laboratorních myší typu CrI:CD1-Foxn1tm (deriváty) – celkem 6 kohort. Jednotlivé kohorty budou testovány po dvojicích; v případě dosažení lepších než očekávaných výsledků v první dvojici kohort bude velikost dalších kohort upravena směrem dolů.

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

Míra závažnosti střední. U části zvířat dojde následkem pokusu k tvorbě nádoru v oblasti podkoží. Pokusná zvířata budou ihned eutanizována pokud nádor dosáhne velikosti 1 cm³, popřípadě pokud budou vykazovat jiné známky diskomfortu. V okamžiku ukončení pokusu budou všechna zbývajcí zvířata eutanizována a podrobena pitvě.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Již existující výsledky získané naší výzkumnou skupinou na tkáňových kulturách není možné validovat jiným způsobem než na zvířatech nebo na lidských dobrovolnících. Vzhledem k tomu, že se jedná o modifikaci nádorových buněčných linií, pro validaci je nutno zvolit experimentálních zvířat. Využití geneticky uniformních experimentálních zvířat zároveň zvyšuje pravděpodobnost identifikace reprodukcibilních efektů a snižuje pravděpodobnost chyb I. a II. typu.

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

Pomocí výpočtu síly testu byla stanovena minimální velikost kohorty nutné pro jednotlivé testy. Jednotlivé kohorty budou testovány po dvojicích; v případě dosažení lepších než očekávaných výsledků v první dvojici kohort bude velikost dalších kohort upravena směrem dolů.

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 újmy způsobené zvířatům na minimum.

Volba kmene vychází z již publikovaných dat, kdy Miura et al. (Int. J. Oncol. 2015, 47: 2173-2180) prokázali, že buněčná linie TOV-21G v nu/nu myších ochotně tvoří solidní nádory, které jsou detekovatelné již 12-18 dní po subkutánní injekci 100.000 buněk této linie. Pokusná zvířata budou v pravidelných intervalech kontrolována a ihned eutanizována pokud nádor dosáhne velikosti 1 cm³, popřípadě pokud budou vykazovat jiné známky diskomfortu.