

## NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ

### Název projektu pokusů

Role senescentních buněk v etiologii nádoru jater a jejich intervenční potenciál.

Doba trvání projektu pokusů od nabytí právní moci kladného rozhodnutí – 21.8.2019

Klíčová slova - *maximálně 5* Hepatocelulární karcinom, senescentní buňky

### Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<input type="checkbox"/>	translační nebo aplikovaný výzkum
<input type="checkbox"/>	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
<input type="checkbox"/>	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
<input type="checkbox"/>	zachování druhů
<input type="checkbox"/>	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
<input type="checkbox"/>	trestní řízení a jiné soudní řízení

### Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem projektu je zjistit roli senescentních buněk při genezi a v následné etiologii karcinomu jater. Dle nejnovějších poznatků má akumulace senescentních buněk přímou souvislost se vznikem a následným relapsem více druhů zhoubných nádorů. Protože k akumulaci těchto buněk dochází u živých organismů přirozeně v průběhu života, není možné simulovat tuto situaci, bez drastických zásahů zvenčí, u mladých jedinců. Navrhovaná studie počítá s indukci hepatocelulárního karcinomu (HCC), který je pátým nejčastěji se vyskytujícím nádorem u mužů a zároveň třetím nejzhoubnějším nádorem vůbec. Doposud není známá žádná účinná léčba, která by zpomalila jeho rozvoj. V průběhu studie bude testován terapeutický potenciál látek, které cíleně inhibují působení senescentních buněk.

### 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)

Vzhledem k tomu, že doposud neexistuje žádná účinná možnost léčby tohoto zhoubného onemocnění, je předpokládaným přínosem studie navržení nové možné léčby pro onkologické pacienty. Rovněž se jedná o základní výzkum, jelikož mechanismus interakce senescentních buněk a okolního tkaniva není doposud úplně prostudován.

### Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Samci inbredního kmene C57BL/6 v maximálním počtu zvířat 216 kusů

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

U experimentální skupiny se předpokládá středně závažné zhoršení celkového zdravotního stavu, vzhledem k růstu indukovaných nádorů. Po ukončení experimentu budou zvířata usmrcena zlomením vazů. Jejich tkáň a orgány budou odebrány pro následovné analýzy. Vzhledem k tomu, že pokus způsobí zhoršení celkového stavu pokusných zvířat vzhledem k rostoucím nádorům, je navrhovaná míra závažnosti střední.

### Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

U tohoto typu experimentu není možná alternativa in vitro možná, jelikož se jedná a primární výzkum komplexní odpovědi a buněčných interakcí v kombinaci s farmakologickou léčbou.

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

K zajištění celkového minimálního počtu zvířat je nutná racionalizace jednotlivých experimentů v kombinaci s odhadem statistické síly testů. V případě použití nízkého počtu jedinců by při neúplné fenotypové penetranci mohlo dojít k nedostatečné síle výsledků a nutnosti opakování experimentu. Proto jsou počty zvířat ve skupinách optimalizovány s ohledem na proveditelnost studie i s ohledem na předchozí publikované výsledky. Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Myš představuje dobře charakterizovaný a standardizovaný zavedený model pro studium nádorů gastrointestinálního traktu způsobených chemickými a dietními spouštěcími mechanismy. Zároveň představuje organismus s poměrně krátkou generační dobou, takže umožňuje studium rozvoje nádorového onemocnění v kombinaci s věkem. Se zvířaty bude zacházeno s cílem minimalizovat šetrně, s cílem minimalizovat negativní dopad a diskomfort, vycházející z prezentovaného projektového záměru. Manipulace bude prováděna v souladu se zákonem 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů a v souladu s vyhláškou č. 419/2012 Sb., o ochraně pokusných zvířat.