

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Význam aktivace Konstitutivního androstanového receptoru a AMP kinasy v modulaci estrogenu-indukované cholestázy.

Doba trvání projektu pokusů do 8/2021

Klíčová slova - maximálně 5 agonisté FXR; žlučové kyseliny; myši

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

x	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)

Hlavním cílem projektu je zhodnotit *in vivo* zásadní regulační mechanismy pro patofyziologii poměrně časté intrahepatální cholestázy navozené estrogenu a současně i účinky možných nových způsobů terapie.

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)

Očekávaným přínosem projektu je zlepšení znalosti patofyziologie estrogenu-indukované cholestázy, a to v oblasti, která by mohla nabídnout nové terapeutické cíle s vyšší efektivitou, než je současná léčba v klinické praxi, nebo naopak bude možno označit mechanismy, které tuto situaci zhoršují. Tyto látky by pak v budoucnu mohly nahradit dosud používaná léčiva v jejich indikacích s příznivějším poměrem žádoucích a nežádoucích účinků.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou použiti dospělé myši samice kmene C57BL/6. Počet zvířat je maximálně 120.

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

Model estrogenu indukované cholestázy představuje v dané oblasti nejméně škodlivý přístup. Indukovaná cholestáza je mírného stupně, bez výrazných strukturálních změn jaterního parenchymu. Estrogen působí poměrně cíleně; zejména na molekulární mechanismy tvorby a sekrece žluče, které jenom částečně snižuje, ale nedochází k drastickému snížení. Proto během aplikace nejsou u zvířat pozorovány objektivní nežádoucí účinky. Míra závažnosti je tedy mírná. Po ukončení pokusu budou ostatky zvířat náležitě skladovány v chladu (-20 °C) až do likvidace spalením.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Náhrada zvířat za alternativní *in vitro* model není možná, neboť sledujeme patofyziologickou odpověď celého orgánu se zachováním jeho složité struktury a funkce - replacement. Pro experimenty bude použit jen nejnútnejší počet zvířat - reduction. Refinement – experimenty bude provádět zkušený tým s vypracovanými postupy pro redukci utrpení zvířat. Všechny invazivní zákroky budou probíhat během celkové anestezie.

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

Struktura experimentů je navržena po důkladné teoretické přípravě v dané problematice a navazuje na dlouhodobé zkušenosti realizačního týmu. Pro experimenty budou použity klinicky a preklinicky ověřené dávky v prověřených schématech. Všechny odebrané vzorky budou dlouhodobě skladovány v hlubokomrazicích boxech (-80 °C) pro možnost dodatečných analýz bez použití nových zvířat.

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.

Zvolený myší model intrahepatální cholestázy představuje „zlatý standard“ výzkumu v dané oblasti s minimalizací utrpení. Snížení újmy zvířatům bude zabezpečeno vysokou kvalitou péče postavené na zkušeném personálu, používáním anestetik při všech bolestivých procedurách a bezpečných látek v odpovídajících dávkových schématech.