

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
Myší modely pro studium mezibuněčné komunikace nukleotidů					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		60 měsíců, ukončení 31.12.2025			
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		Nukleotidy, metabolismus, nádorová onemocnění plic.			
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností					
☒	základní výzkum				
☐	translační a aplikovaný výzkum				
☐	legislativní účely a běžná výroba	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)			
☐		jiné zkoušení účinnosti a tolerance			
☐		zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie			
☐		běžná výroba			
☐	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat				
☐	zachování druhů				
☐	vyšší vzdělávání				
☐	odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí				
☐	trestní řízení a jiné soudní řízení				
☐	udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech				
Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb					
Terapeutika cílená na syntézu nukleotidů jsou často využívána při léčbě nádorových onemocnění. Přes své nesporné úspěchy je tento druh léčby spojen se vznikem rezistence a s toxicitou pro normální tkáň. To může být způsobeno tím, že buňky nádoru ve svém přirozeném prostředí jsou schopné komunikovat s buňkami stromatu a vzájemně si vyměňovat chybějící nukleotidy. Cílem projektu je proto objasnit, jak probíhá mezibuněčná komunikace nukleotidů ve zdravé tkáni a v nádorech a zda tato mezibuněčná komunikace přispívá ke vzniku rezistence k léčbě. Dále objasníme, zda by případných rozdílů v syntéze/využití nukleotidů v nádorové a normální tkáni šlo využít pro vývoj nových terapeutických cílů.					
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)					
Aplikace získaných poznatků umožní zlepšení terapeutických přístupů při léčbě nádorových onemocnění, specificky karcinomu plic. Hlavním přínosem bude identifikace nových molekulárních cílů pro zefektivnění anti-metabolické léčby. Z hlediska základního výzkumu projekt objasní principy metabolismu nukleotidů v kontextu intaktních tkání.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Indukce tamoxifenem: 1 intraperitoneální (i.p.) injekce, 3-5x během jednoho týdne. Inhalace adenoviru. Aplikace nádorových buněk injekčně v anestézii do plic nebo do ocasní žíly.					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Ve většině pokusů nepříznivé účinky nejsou očekávány. Aplikace rakovinných buněk může vést ke chvilkové bolesti, ale bude probíhat v anestézii s nasazením prostředků tišících bolest.					
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu					
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhado- vaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)	3072			x	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu					0

Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - <i>uved'te</i>	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
Ke studiu komunikace nukleotidů ve zdravé tkáni a v nádorech plic je třeba komplexní prostředí <i>in vivo</i> , které nelze simulovat v <i>in vitro</i> modelech a není proto možné využít alternativních metod.	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>	
Neodůvodněné pokusy se neprovádějí. Experimenty prováděné ve zvířatech jsou vždy založeny na předběžných datech získaných <i>in vitro</i> , a pouze prioritní pokusy budou provedeny za pomoci experimentálních zvířat. Plánovaný počet zvířat umožní získat jasné výsledky umožňující statistickou interpretaci, takže experimenty již nebude nutno v budoucnu opakovat. Dále, vzorky tkání získané pokusy naplánovanými v tomto projektu budou využity v několika různých testech, což výrazně sníží počet zvířat nutných pro dosažení vědeckých závěrů. Případné nevyužité vzorky budou uloženy a budou k dispozici pro vyhodnocení v dalších projektech.	
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>	
Zvolený myší model umožňuje využití nádorových linií shodného nebo velmi podobného genetického pozadí (tzv. syngenní linie) pro indukci nádorů plic. Nádorové buňky budou aplikovány v anestézii a s podáním analgetik (anestezie: Zoletyl/Xylazin 25/10 µg/kg, objem 50 µl intramuskulárně, analgetikum Rimadyl, 5-10 mg/kg, objem do 100 µl intramuskulárně). Nádory jsou zvířaty dobře snášeny a pokud nejsou velké, zvířata žádným způsobem netrpí. Zvířata s nádory budou průběžně sledována a usmrcena ve stádiu, kdy jsou nádory malé a nejsou tak pro zvířata žádnou zátěží.	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
Laboratorní myši budou využity, protože se jedná o savce s možností genetických manipulací. Vnitřní prostředí je svou komplexitou podobné člověku.	

¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu

²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „nespecifikovaného savce“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech