

## NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

### Název projektu pokusů

Vliv metabolických perturbací na iniciaci, růst a metastatickou aktivitu nádorů

|                                        |              |
|----------------------------------------|--------------|
| Doba trvání projektu pokusů v měsících | 60           |
| Klíčová slova                          | Nádor        |
| Metastáze                              | Metabolismus |
| Nádorové prostředí                     | 0            |

### Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Onkologie [PB1]

0  
0  
0

### Cíle projektu pokusů

Zdroje metabolitů potřebných pro růst nádorů v jejich přirozeném prostředí v současné době nejsou přesně známy. Cílem projektu proto bude:

1. Objasnit příspěvek nativních metabolických drah v nádorových buňkách k růstu primárního nádoru a tvorbě metastáz.
2. Objasnit příspěvek exogenní, ale místně specifické metabolické syntézy, v rámci definovaného orgánu (plic) k růstu primárního nádoru v tomto orgánu a ke tvorbě metastáz.
3. Zjistit specifický příspěvek syntézy metabolitů v endoteliálních buňkách, které mají různé zastoupení v různých tkáních (vysoké procento endoteliálních buněk je v plicích, nízké u subkutánních nádorů) k růstu primárního nádoru a metastáz.
4. Ozřejmit vliv systémových metabolických poruch na růst nádorů.

### Potenciální přínosy projektu pokusů

Aplikace získaných poznatků umožní zlepšení terapeutických přístupů při léčbě nádorových onemocnění, karcinomu plic, melanomu a nádorů prsu. Hlavním přínosem bude pochopení principů metabolické komunikace v nádorovém prostředí a identifikace metabolických drah, které specificky v nádorech, ve stromatu, a systémově v celém organismu přispívají k tvorbě, růstu a metastatickému potenciálu nádorů.

### Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Indukce tamoxifenem: 1 intraperitoneální (i.p.) injekce, 3-5x během jednoho týdne. Inhalace adenoviru/adeno asociovaného viru. Aplikace nádorových buněk subkutánně, do ocasní žíly. V anestézii pak injekčně do mléčné žlázy nebo inhalačně do plic. V některých případech dojde k operačnímu vyjmutí nádorů v anestézii.

### Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Ve většině pokusů nepříznivé účinky nejsou očekávány. Aplikace rakovinných buněk subkutánně nebo do ocasní žíly je standardním postupem a je dobře snášena. Aplikace do plic je prováděna v anestézii. Vyjmutí primárního nádoru bude provedeno v anestézii a zvířatům poté budou aplikovány prostředky tišící bolest.

### Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

| Druh zvířat                         | Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti |       |         |         |
|-------------------------------------|------------------------------------------|-------|---------|---------|
|                                     | Nenabude vědomí                          | Mírná | Střední | Závažná |
| myš laboratorní (Mus musculus) [A1] | 0                                        | 0     | 7962    | 0       |

| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  | 0 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|--------------------|---|
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  | 0 |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  | 0 |
| <b>Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| Druh zvířat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Odhadovaný počet zvířat |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Opětovné použití        | Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště | Do zájmového chovu |   |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  |   |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  |   |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  |   |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                       | 0                                            | 0                  |   |
| <b>Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                              |                    |   |
| Po ukončení pokusu budou zvířata utracena a na tkáních budou provedeny potřebné analýzy. Zbylé vzorky tkání budou uloženy pro případné využití v budoucnu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| <b>Uplatňování 3R</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                              |                    |   |
| <b>Nahrazení používání zvířat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                                              |                    |   |
| Ke studiu metabolické komunikace v nádorovém prostředí a příspěvku místních/systémových zdrojů metabolitů je třeba komplexní prostředí in vivo, kde metabolity pochází z místních i vzdálených zdrojů. Tyto procesy nelze simulovat v in vitro modelech a není proto možné využít alternativních metod. Důvodem je, že zdroje metabolitů nutných pro růst nádorů nejsou známy a gradienty metabolitů in vivo nelze jednoduše namodelovat.                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| <b>Omezení používání zvířat</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| Neodůvodněné pokusy se neprovádějí. Experimenty prováděné ve zvířatech jsou vždy založeny na předběžných datech získaných in vitro, nebo z high-throughput analýz. Pouze dráhy které se pro nádorový růst jeví jako krucální budou podrobeny studiu. 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. |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| <b>Šetrné zacházení se zvířaty</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                                              |                    |   |
| Nádorové buňky budou aplikovány způsobem který je bezbolestný (tj. subkutánně, do ocasní žíly). Potenciálně nepříjemné postupy (aplikace do plic tracheou) budou provedeny v anestézii a s podáním analgetik (anestezie: Zoletyl nebo Ketamin/Xylazin, analgetikum Rimadyl). 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. Při delším studiu metastáz bude primární nádor operativně vyjmut.                                                                                                                       |                         |                                              |                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                              |                    |   |
| <b>Použité druhy zvířat - vysvětlení</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                                              |                    |   |

Budou využity laboratorní myši, protože se jedná o savce s možností genetických manipulací. Vnitřní prostředí je svou komplexitou podobné člověku.