

Formulář vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu.

Vyplňujte jen bílé kolonky!

NETECHNICKÉ SHRNTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů	
Nealkoholická steatóza v myším modelu: mechanismus protektivního účinku prenylflavonoidů	
Doba trvání projektu pokusů - v měsících	60
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾	Nealkoholická steatóza; prenylflavonoidy; myš C57BL/6
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností	
☒	základní výzkum
☐	translační a aplikovaný výzkum
☐	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)
☐	legislativní účely
☐	jiné zkoušení účinnosti a tolerance
☐	a běžná výroba
☐	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					
Prenylflavonoidy vykazují mnoho prospěšných biologických aktivit, včetně potenciálního ochranného účinku při rozvoji nealkoholické steatózy jater (NAFLD), ale mechanismy jejich působení nejsou dostatečně známy. Cílem tohoto projektu je: 1) Zjistit bezpečné dávkování vybraných přírodních a semisyntetických prenylflavonoidů u myši pro plánované studie protektivního účinku těchto látek na NAFLD. 2) Sledovat metabolismus podaných prenylflavonoidů. 3) Sledovat protektivní vliv přírodních a semisyntetických prenylflavonoidů na rozvoj NAFLD a získat informace o změně v expresi vybraných enzymů drah souvisejících s metabolismem lipidů, oxidačním stresem a zánětem. 4) Získat informace o změnách v expresním profilu mikroRNA regulujících zmíněné dráhy.					
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)					
Nealkoholická steatóza je nejčastějším onemocněním jater u člověka a postihuje 25-30 % populace na celém světě. Nealkoholická steatóza může v dalších stádiích progredovat do nealkoholické steatohepatitidy s výrazným poškozením hepatocytů, zánětem a fibrózou. V pozdních stádiích se rozvíjí jaterní cirhóza se závažnými komplikacemi, jako je hepatocelulární karcinom. Některé prenylflavonoidy by mohly příznivě ovlivnit vznik a progresi nealkoholické steatózy a omezit tak rozvoj pozdních komplikací. Součástí studie je ověření bezpečnosti podávaných látek a sledování jejich metabolismu.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Zvířatům bude p.o. podána přírodní či semisyntetická látka v koncentracích, které nejsou toxické (1/10 LD₅₀). U metabolických studií budou zvířata umístěna do metabolických klecí po dobu maximálně 24 hodin. Během této doby jim bude jednou z ocasní žíly odebrána krev pomocí injekční stříkačky (tzv. inzuliniky), během odběru bude zvíře znehybněno pomocí restraineru. Chirurgické zákroky nejsou plánovány.					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Vzhledem k plánovaným dávkám, které budou minimálně 10x nižší než hodnoty LD₅₀ uvedené v literatuře, nejsou očekávány úhyny zvířat ani závažnější nežádoucí účinky. U metabolických studií budou zvířata umístěna do metabolických klecí po dobu maximálně 24 hodin.					
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu					
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)	384		384		
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					96
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 - uveďte					
Část myši použitých pro stanovení bezpečnosti studovaných prenylflavonoidů (cíl 1) bude znovu využita v metabolické studii (cíl 2).					
Uplatňování 3R					
Nahrazení používání zvířat - uveďte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu					

Informace získané z experimentů <i>in vivo</i> nelze získat z jiného modelového systému. Předběžný screening bude proveden <i>in vitro</i> na primárních kulturách hepatocytů a ultratenkých jaterních řezech a do plánovaného projektu budou zařazeny pouze látky s výraznou aktivitou <i>in vitro</i> .
Omezení používání zvířat - vysvětlíte, 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).
Bude využit minimální počet zvířat nezbytný pro získání validních výsledků. Část myší použitých pro stanovení bezpečnosti studovaných prenylflavonoidů (cíl 1) bude znovu využita v metabolické studii (cíl 2).
Šetrné zacházení se zvířaty - uveďte 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
K experimentům byly vybrány myši, které představují nejjednodušší <i>in vivo</i> model. Aplikované dávky budou minimálně 10x nižší než hodnoty LD50 uvedené v literatuře, nejsou proto očekávány úhyny zvířat ani závažnější nežádoucí účinky. Zvířata budou kontrolována zkušeným personálem a to minimálně 1x denně po celou dobu experimentu. Na konci experimentu budou všechna zvířata bezbolestně usmrcena předávkováním anestetika (isofluranu). Pokud se i přesto během experimentu nějaké nepředvídané nežádoucí účinky vyskytnou, bude zvíře utraceno, aby se předešlo jeho strádání.
Použité druhy zvířat - vysvětlíte výběr druhů a souvisejících životních stadií
Myši kmene C57BL/6 byly již dříve použity pro studium nealkoholické steatózy. Ve věku 4 týdnů začnou samci dostávat dietu s vysokým obsahem tuku, cholesterolu a fruktózy s/bez prenylflavonoidu k navození nealkoholické steatózy. Tato dieta jim bude podávána po dobu 20 týdnů.

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