NETECHNICKÉ SHRNUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 24/2020

Název projektu pokusů

Terapeutický potenciál nových inhibitorů mTOR v procesu stárnutí (grantový projekt GAČR 20-22037S)

Doba trvání projektu pokusů	Do 31. 12. 2022
Klíčová slova - *maximálně 5*	mTOR inhibitory, stárnutí, senescence

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)

Stárnutí je největší rizikový faktor většiny nemocí, jakými jsou např. rakovina, neurodegenerace, diabetes mellitus nebo metabolický syndrom. Cílem projektu je validovat nové klinicky relevantní inhibitory mTOR, které budou mít potenciál zpomalovat účinky stárnutí. Tyto nové inhibitory budou testovány na schopnost selektivně modulovat mTOR komplex 1.

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)

Jedná se o experimenty, které přispějí k získání nových klinicky relevantních poznatků o mTOR signální dráhy v procesu stárnutí může také vést k nalezení nového potenciálního léku s účinkem proti nemocem spojeným se stárnutím s možným využitím v humánní medicíně.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou použity inbrední C57BL/6, případně BALB-c myši, V průběhu jednoho experimentu je počítáno s jednou kontrolní skupinou a maximálně pěti experimentálními. Při počtu myší 8-10 na experimentální skupinu (tento počet je nezbytný z důvodu požadavku na statistickou průkaznost experimentů) bude na jeden experiment použito i s kontrolami max. 60 myší. Při cca 5 experimentech za rok předpokládáme celkem max. 300 myší za rok tj. 900 myší během celého projektu.

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

Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou. Jednotlivá agens budou používána v dávkách, které nebudou významně toxické. Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena cervikální dislokací nebo CO2. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Experimentům *in vivo* na myších budou předcházet experimenty *in vitro*. Pro komplexní posouzení biologických účinků inhibitorů mTOR inhibitorů jsou nutné experimenty na zvířatech včetně myší.

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

Počet zvířat bude omezen čerpáním informací z literatury, provedením experimentů *in vitro* na tkáňových kulturách a bude minimalizován pro možnost statistického vyhodnocení experimentu. U jednotlivých zvířat bude analyzováno co nejvíce parametrů zároveň. Uvedený počet zvířat je maximální a lze předpokládat menší množství použitých 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.

Laboratorní kmeny myší jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním terapeutickým účinkem. Na tomto zvířecím modelu je možno získat data, která po ověření na dalších modelech budou relevantní návrhy klinických studií. Základem zamezení zbytečného utrpení zvířat bude, že experiment je navržen tak, aby zvířata nebyla zbytečně vystavena vysokým toxickým dávkám.