

Vyplňujte jen bílé kolonky!

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

NETECHNICKÉ SHRNTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Modulace steatotického a cholestatického poškození jater prostřednictvím agonistů receptorů pro žlučové kyseliny u myši.

Doba trvání projektu pokusů do 6/2021

Klíčová slova - maximálně 5 NASH; fibrotizující cholangiopatie; FXR/ TGR5 receptor; myš

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

☒ 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)

Cílem projektu je testování potenciálního terapeutického vlivu nových nadějných modulátorů FXR a TGR5 receptorů pro žlučové kyseliny za použití spolehlivých zvířecích modelů nealkoholové steatohepatitidy a sklerozující cholangitidy.

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 identifikace nových modulátorů FXR/TGR5 receptorů s lepším profilem vlastností, než mají stávající dostupné látky.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou použiti dospělí myši samci kmene C57BL/6. Použito bude maximálně 336 laboratorních myši.

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

Aplikovaná vysokotuková dieta vede k hmotnostním přírůstkům bez objektivních nežádoucích účinků. Aplikovaná DDC dieta rovněž není spojena s objektivními známkami nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky experimentální léčby jsou vysoce nepravděpodobné, jelikož léčivo fungující na podobném principu již bylo testováno bez objektivních komplikací. S ohledem na tyto skutečnosti a zkušenosti s danými modely lze míru závažnosti klasifikovat jako mírnou. Po ukončení pokusu budou ostatky zvířat náležitě skladovány v neprodyšných tmavých obalech v chladu (-20 °C) až do předepsané likvidace spaláním.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Navrhované schéma pokusu nelze nahradit jiným modelem nebo *in vitro* experimentem, neboť sledujeme průběh rozvoje zánětu a fibrózy jaterního parenchymu v závislosti na podávaných dietách a testovaných léčivech. Jedná se o interakci řady buněčných typů, kterou nelze spolehlivě reprodukovat v *in vitro* podmínkách. Současně je účinek léčiva modifikován reálnými změnami koncentrací testovaných látek v čase, což *in vitro* podmínky nedokáží reflektovat.

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

Budou použity minimální nezbytné počty zvířat nutné ke správnému statistickému vyhodnocení. Struktura experimentů je navržena po důkladné teoretické přípravě v dané problematice a navazuje na dlouhodobé zkušenosti realizujícího týmu. Z důvodu prevence selhání studie bude v rámci plánovaného počtu zvířat na začátku provedena pilotní studie s 5 jedinci na skupinu, která bude sloužit pro ověření konceptu a dávkovacích režimů. Činnost se zvířaty bude identická jako v hlavní studii. Pokud budou výsledky pilotní studie negativní, nebude pokračováno v dalším testování a studie bude předčasně ukončena, což sníží spotřebu zvířat. Všechny odebrané vzorky budou dlouhodobě skladovány v hlubokomrazicích boxech (-80 °C) pro možnost dodatečných analýz.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlíte volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlíte obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újm způsobených zvířatům na minimum.

Zvolené myši modely jsou standardním přístupem ke studiu problematiky NASH a fibrotizujících cholangiopatií a jsou v literatuře široce diskutovány, proto byly vybrány i pro naši studii. Tento přístup má proto největší pravděpodobnost uplatnění pro interpretaci takto získaných dat a jejich potenciální interpolaci do humánní medicíny. Snížení újm zvířatům bude zabezpečeno vysokou kvalitou péče postavené na zkušeném personálu, pravidelném denním režimu a používání anestetik v odpovídajících dávkových schématech.

Se zvířaty bude pracováno až po náležité aklimatizaci.