

## NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 44/2018

### Název projektu pokusů

Inhibice signální dráhy ER $\beta$  pomocí nových nízkomolekulárních inhibitorů

Doba trvání projektu pokusů Do 31. 12. 2020

Klíčová slova - *maximálně 5* ER $\beta$ , estrogény, estrogenní inhibitory

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

<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<input type="checkbox"/>	translační nebo aplikovaný výzkum
<input type="checkbox"/>	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
<input type="checkbox"/>	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
<input type="checkbox"/>	zachování druhů
<input type="checkbox"/>	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
<input type="checkbox"/>	trestní řízení a jiné soudní řízení

**Cíle projektu pokusů** (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem experimentů na myších je validovat nové klinicky využitelné selektivní inhibitory estrogenních receptorů jako potencionální terapeutická agens. Dále experimenty přinesou nové poznatky o dynamice a regulaci estrogenní signalizační dráhy v různých tkáních a orgánech.

**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 roli estrogenních receptorů v různých tkáních a také může vést k nalezení nového potenciálního léku založeného na inhibice estrogenního receptoru  $\beta$  s možným využitím v humánní medicíně.

**Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá**

K experimentům budou použity transgenní ERE-luc myši (odvozené z C57/BL6) myši, heterozygoti, a kontrolní C57BL/6 myši, v době zahájení studií nejméně 8-10 týdnů, samice, případně samci pro kontrolní experimenty. Transgenní myši v kombinaci s analýzou bioluminiscence v celém těle umožní sledovat dynamiku aktivace receptorů a estrogenové signalizace po podání estrogenů v jednotlivých tkáních i její farmakologické ovlivnění. Pro snížení pozadí a eliminaci vlivu endogenních estrogenů bude před experimenty provedena ovariectomie. *In vivo* experimenty nelze kvůli jejich komplexnosti nahradit alternativními metodami. Předpokládáme celkem max. 300 myši za rok tj. 900 myši během celého projektu. Do těchto počtů počítáme i zvířata určena pro *in vitro* experimenty (příprava primárních kultur) a pro analýzy toxicity nově připravených látek.

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 CO<sub>2</sub>. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.

**Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)**

Nahrazení používání zvířat: Uvedte, 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 a terapeutických protinádorových účinků modulátorů signalizace zprostředkované aktivaci estrogenních receptorů jsou nutné experimenty na zvířatech včetně myši.

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. V průběhu pokusů bude sledováno 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 myši 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. Transgenní kmen ERE-luc byl zvolen kvůli tomu, že umožní rychlou a komplexní analýzu modulátorů signální dráhy zprostředkované aktivací ER receptorů.