

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 50/2018

Název projektu pokusů

Narušení interneuronů a glie jako společný patofyziologický mechanismus u heuristických animálních modelů schizofrenie různého původu

Doba trvání projektu pokusů 3 roky

Klíčová slova - maximálně 5 Schizofrenie, glie, interneurony

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 tohoto projektu je objasnění úlohy gliových buněk, které hrají významnou úlohu v udržování vhodného vnitřního prostředí CNS. Nové studie naznačují jejich klíčovou roli při vzniku některých onemocnění. V této studii je proto cílem pochopení mechanismů, které hrají klíčovou roli v patofyziologii schizofrenie ve vybraných experimentálních modelech z pohledu aktivity glie a interneuronů. Pochopení těchto dějů je důležitým krokem k vývoji nových postupů v prevenci, diagnostice a léčbě těchto onemocnění.

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)

Výstupem projektu bude rozšíření znalostí o příčinách a průběhu schizofrenie, což umožní zefektivnit prevenci, diagnostiku a léčbu těchto onemocnění s cílem zlepšení kvality života pacientům. Studie spadají do oblasti základního a translačního výzkumu, který nelze nahradit alternativní cestou, protože se jedná o měření systémových parametrů. Tyto experimenty nelze provádět jinak než s použitím laboratorních zvířat.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Jako animální model budou použity laboratorní myši (inbrední BALB/c, FVB, C57BL/6, CD1, ICR včetně odvozených GMO modelů a rekombinantních kmenů). Za účelem pokusů budou používána zvířata jak dospělá, tak v různých stádiích vývoje k určení věkově specifických mechanismů etiopatogeneze a vyhledávání nových terapeutických cílů pro léčbu a prevenci závažných neurologických onemocnění. Předpokládaný počet pokusných zvířat je 500 jedinců za rok. Celkem za dobu řešení projektu 1500 ks.

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

Operační zákroky a veškeré potenciálně bolestivé zásahy budou probíhat v úplné anestezii. Po operaci jsou zvířata umístěna do kontrolovaného prostředí a jejich stav pečlivě monitorován. Klasifikace závažnosti projektu pokusů v kategorii střední je z důvodu plánovaných operačních zákroků na zvířatech (Vyhláška č.419/2012Sb., o ochraně pokusných zvířat).

Zkoušené látky budou podávány systémově i. v., i. p., i. a., s. c., inhalační cestou nebo lokálně (i.c.v.) a mohou vyvolávat středně intenzivní klinické účinky

Pokusy a použité techniky jsou pečlivě plánovány tak, aby se minimalizoval počet pokusných zvířat a stejně tak jejich případné utrpení a strach. Odhad potřebného počtu zvířat je prováděn s pomocí statistických metod (např. *power analysis*). Počty pokusných zvířat jsou vzhledem k počtu pokusných skupin minimální. Počty jsou optimalizovány k potřebám statistického zpracování a validitě výsledků. Po ukončení pokusu budou zvířata humánně usmrcena.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Projekt předpokládá především experimenty in vivo, neboť vyžadují komplexní zapojení a interakce v celém mozku, či interakce s jinými orgány. Plánované experimenty nemohou být v důsledku podstaty projektu (translační výzkum, pochopení lidských onemocnění) nahrazeny in vitro pokusy, neboť in vitro preparáty postrádají komplexní zapojení a interakce v rámci celého mozku. Pokud bude možné některé parametry

testovat v in vitro podmínkách, přistoupí se k jejich využití. Bezobratlé živočichy rovněž nelze využít z důvodu odlišné struktury a funkční organizace jejich nervového systému v porovnání s CNS savců. K nahrazení a snížení počtu zvířat přispějí metody počítačových simulací, které již používáme. Výhoda těchto simulací je prospěšná, pokud mohou být výsledky ověřeny a otestovány v experimentu na zvířatech.

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

Počty zvířat je možné omezit sdílením vzorků a dat získaných v předložených experimentech jak na národní, tak mezinárodní úrovni (např. International EEG Database, Open Science Network) nebo použitím metod, které zvyšují výtěžnost pokusů. Tyto postupy již provádíme a budou použity i v tomto projektu. Dalším krokem k redukci počtu zvířat je pečlivé plánování a odhad potřebného počtu zvířat s pomocí statistických postupů. Počty pokusných zvířat jsou vzhledem k počtu pokusných skupin minimální vzhledem k potřebám statistického zpracování a validitě výsledků. Celkový předpokládaný počet pokusných zvířat je 500 jedinců za rok.

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.

Šetrné zacházení je zkvalitněno zaváděním adekvátních technik a péče, které minimalizují strach a utrpení.