

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 77/2019

Název projektu pokusů

Specifická inhibice mitochondrií jako protinádorová léčba (GAČR 20-09587S)

Doba trvání projektu pokusů 4.5 roku (datum ukončení 31.12.2023)

Klíčová slova - *maximálně 5* Rakovina, akutní myeloidní leukémie, mitochondrie, inhibitory respiračního řetězce

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

<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<input checked="" 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 tohoto projektu je analyzovat mitochondriální inhibitory potencionálně využitelné v klinické praxi se zaměřením na 1) charakterizaci metabolických a fyziologických změn u nádorových buněk vystavených těmto látkám a 2) vliv inhibice mitochondrií u nádorových buněk na progresi rakoviny.

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)

Tento projekt přinese nové poznatky o úloze mitochondrií v nádorových buňkách a poskytne nové nástroje při jejich eliminaci z organismu, které mohou být využity v klinické praxi při léčbě rakoviny.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Laboratorní myši, přibližně 200 jedinců za rok.

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

Nejsou očekávány nežádoucí účinky. Uvažované látky nejsou toxické a myši je dobře tolerují. Navrhovaná míra závažnosti je střední, bude prováděna intraperitoneální a subkutánní injekce či intravenózní aplikace do ocasní cévy. V případě PDX nádorů bude provedena chirurgická aplikace nádoru do myši v celkové anestezii s následným podáním léků proti bolesti. Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena a jejich tkáně budou zpracovány.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Pro určení vlivu mitochondriálně cílených látek na eliminaci nádorových buněk je naprosto nezbytné použít zvířecí model, který plně vystihuje komplexní situaci vyskytující se v organismu, zejména pak distribuci a účinnost látky v samotném nádoru po její aplikaci. Pokusy na myších budeme provádět pouze s látkami, jejichž selektivní účinnost na nádorové buňky bude předem ověřena v *in vitro* experimentech a u kterých zároveň nebude prokázána *in vitro* toxicita u buněk primárních.

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

Bude použit minimální počet zvířat, který ještě umožňuje validní statistické vyhodnocení. Po usmrcení zvířat bude nádorová tkáň využita pro další nezávislé experimenty, tím dojde k omezení počtu použitých pokusných myší.

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.

Zvolené myši modely umožňují využití lidských rakovinných linií či patientské tkáně pro indukci subkutánních nádorů či leukemie. Použití Balb/c myši umožňuje využití 4T1 rakovinné linie shodného genetického pozadí (tzv. syngenní linie) v kontextu funkčního imunitního systému. Látky budou aplikovány i.p., což je standardní způsob aplikace u laboratorních myší. Myši budou usmrceny v časném až středním stádiu růstu nádoru (do 800mm³), nádory pro ně tedy nebudou představovat velkou zátěž. Zákroky, které vyvolávají bolest u zvířat, budou prováděny v celkové anestezii. Po zákroku budou pokusným myším podávána analgetika. Kvalita života pokusných zvířat bude pravidelně kontrolována. Bude dodržován zákon č. 246/1992 Sb. (vhodná ošetrovatelská péče, vhodné prostředí v chovu, výživa, napájení).