

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ 106/2019

Název projektu pokusů	
<i>Vliv mikrobiálních metabolitů a diety na genom a epigenom při vzniku kolorektálního karcinomu</i>	
Doba trvání projektu pokusů	2020 -2022
Klíčová slova - maximálně 5	<i>střevní mikrobiom; kolorektální karcinom; imunitní odpověď; dieta; metabolity</i>
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)	
<i>Cílem projektu je objasnění mechanismů v působení diety na mikrobiotou mediované změny v genomu a epigenomu střevní sliznice a jejich roli v patogenezi střevního zánětu a kolorektálního karcinomu. Pomocí diety s převahou jednoho makronutrientu (např. protein, tuk, jednoduché cukry nebo vláknina) budeme selektivně působit na střevní mikrobiotu, která tak může ve zvýšené míře produkovat metabolity (např. cyklomoduliny) působící změny v genomu a epigenomu střevní sliznice, a tím ovlivňovat citlivost organismu k rozvoji střevního zánětu, potažmo nádoru. Změny budeme sledovat v myších modelech chronického střevního zánětu a kolorektálního karcinomu.</i>	
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)	
<i>Mezi očekávané výstupy projektu patří identifikace mikrobů a jejich metabolitů, které mají významné imunomodulační vlastnosti nebo budou měnit transkripci genů, a tím ovlivňovat průběh střevního zánětu a růst nádoru.</i>	
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá	
<i>Gnotobiotické a konvenční myši inbredních kmenů BALB/c a C57BL/6 jsou vhodným modelem pro studium střevního zánětu a nádorové přeměny a myši geneticky modifikované (např. TLR4def, TLR9 KO, IL-1beta KO a RAG2 KO) umožní studium významu klíčových molekul přirozené i adaptivní imunity. Bude použito maximálně 600 myší/rok v období let 2020-2022. Počet myší je na úrovni minimálního počtu, který zaručuje statisticky vyhodnotitelné výsledky mezi skupinami.</i>	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
<i>Zvířata mohou pocítit děletrvající mírnou bolest a diskomfort způsobený indukci střevního zánětu nebo růstem nádoru - míra závažnosti střední. Eutanázie (předávkování anestetikem, oxid uhličitý, cervikální dislokace), kafilerní box a odvoz asanační společností.</i>	
Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.	
<i>Alternativní metody nám jednak neumožňují sledovat interakci kompletního mikrobiomu (složeného z velké části z jinak nekultivovatelných bakterií) a ani působení mikrobů na fungování komplexních imunologických dějů, a proto nemohou nahradit navrhované pokusy. Pokusy jsou nezbytné z hlediska základního výzkumu a obdobné výsledky není možné získat alternativní metodou, což jsme ověřili v databázi validovaných alternativních metod (European Centre for Validation of Alternative Methods). Dílčí a předběžné experimenty testující jednodušší mechanismy a děje (např. interakci specifických mikrobiálních komponent se specifickými buňkami) jsme nahradili experimenty in vitro.</i>	
Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.	
<i>Experimentům předcházelo důkladné studium již publikovaných vědeckých výsledků, aby se předešlo zbytečnému opakování experimentů a nadměrné spotřebě zvířat. Průběžné studium literatury během řešení projektu nám dále umožní reagovat na nové poznatky a naše předešlé zkušenosti s použitými modely nám zajistí, že zvířata budou používána v minimálních počtech, které umožní statistické vyhodnocení rozdílů mezi skupinami. Případné sdílení vzorků získaných v experimentech a použití moderních citlivých metod (např. metagenomika, metabolomika, mnohobarevná průtoková cytometrie) nám umožní efektivnější využití zvířat a tím snížit jejich spotřebu.</i>	
Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat, a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetnější použití z hlediska vědeckých cílů. Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.	
<i>Veškerá manipulace se zvířaty bude co nejohleduplnější a co nejméně narušující přirozené potřeby zvířat a bude prováděna zkušenými experimentátory.</i>	