

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Elektrofilní mastné kyseliny jako důležité regulátory buněčné odpovědi na záření, genomovou nestabilitu a karcinogenezi.

Doba trvání projektu pokusů 01.01.2020-31.12.2021

Klíčová slova - maximálně 5 nitrované mastné kyseliny, buněčné procesy, akutní radiační syndrom, genová nestabilita, karcinogeneze

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. řešení vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Navrhovaný projekt má charakter základního výzkumu. Nitrované mastné kyseliny (nitro-MK), endogenní sloučeniny produkované zejména v rámci odpovědi organismu na oxidativní a nitrační stres, představují zajímavou skupinu signalizačních molekul. Jejich efekt je spojován zejména s protizánětlivými vlastnostmi, které byly prokázány i v našich předešlých studiích zaměřených na závažné onemocnění jako je ateroskleróza a plicní hypertenze. Naše preliminární výsledky ukazují, že nitro-MK jsou zapojeny nejen do regulace zánětlivých procesů zprostředkovaných imunitními buňkami, ale také do celé řady základních buněčných funkcí, které souvisí jak s normálními tak i patologickými procesy v organismu. Elektrofilní nitrované mastné kyseliny (nitro-MK) jsou zapojeny do regulace celé řady signálních drah a jsou známy pro své antioxidační, protizánětlivé a protifibrotické vlastnosti, které byly popsány v různých modelech. Nedávno bylo zjištěno, že nitro-MK mohou regulovat růst nádorových buněk a byl prokázán jejich protinádorový potenciál. Ačkoliv výsledky této studie indikují, že by nitro-MK mohly být použity v léčbě nádorů, nejsou bohužel zatím k dispozici žádné další informace o jejich efektu na buněčnou odpověď indukovanou radiací, případně na regulaci genomové stability a karcinogeneze. Proto je tento projekt zaměřen na sledování působení nitro-MK na procesy poškození a reparace DNA a také buněčné odpovědi na ionizující záření jak u normálních tak i u nádorových buněk. V projektu bude také využit in vivo model akutního radiačního syndromu. Tento projekt je důležitým krokem k pochopení role nitro-MK v organismu a také jejich potenciálního využití jako protinádorové terapie. Výsledky dosažené v rámci tohoto projektu přispějí k objasnění účinků nitro-MK, potenciálně využitelných v léčbě onemocnění představujících vysokou ekonomickou zátěž ve zdravotnictví.

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)

Farmakologická aplikace nitro-MK vykazuje vysoký potenciál pro léčbu různých druhů onemocnění (jako jsou plicní a kardiovaskulární dysfunkce, fibróza a také rakovina). Navrhovaný projekt bude hrát klíčovou roli v dalším rozvoji a rozšíření možného farmakologického využití nitro-MK. Výsledky získané v rámci tohoto projektu přispějí k aktuálním poznatkům v oblasti základního výzkumu. Kromě toho, úspěšná realizace projektu může přímo vést ke komercializaci využití nitro-MK u výše uvedených onemocnění. Předpokladem je získání naprosto originálních výsledků v nové a velice aktuální výzkumné oblasti, které budou snadno publikovatelné v prestižních mezinárodních odborných časopisech. Získané výsledky poslouží za základ odborné veřejnosti k dalšímu základnímu i aplikovanému výzkumu v oblasti přírodních a lékařských věd a dále poslouží široké lékařské veřejnosti ke zdokonalení léčby v oblasti různých závažných chorob (jako jsou chronická zánětlivá onemocnění a rakovina). Významným uživatelem získaných výsledků jsou i farmaceutické firmy, které na jejich základě mohou vyvíjet nová a zdokonalovat existující léčiva. V neposlední řadě je důležitou konečnou skupinou uživatelů výsledků celá laická veřejnost, které zprostředkovaně přispějí ke zdokonalení kvality života a zdraví.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Studie bude provedena na myších kmene C57Bl/6J (samci), k tomuto účelu vhodných a běžně používaných pro indukci akutního radiačního syndromu. Z důvodů nutného statistického hodnocení je v průběhu 3 let řešení projektu (2017-2019) plánováno použití celkem 100 myší, pro sledování indukce akutního radiačního syndromu, izolaci krve, tkání a tkáňově specifických buněk.

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

Zvířata budou během části pokusů exponována γ -záření, které může vyvolat změny v krvetvorbě, akutní nebo chronický zánět, což může u zvířat vyvolat stres. V případě neobvyklého chování zvířete, které by značilo významný stres, bude experiment ukončen a takové zvíře okamžitě usmrceno dle protokolu. V průběhu pokusu budou průběžně vyhodnocována data a v případě dosažení statistické významnosti již v průběhu bude pokus ukončen.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Pokusy v rámci tohoto projektu budou provedeny nejprve na in vitro kulturách, kde budou standardizovány postupy indukce záření, aktivace buněk, analýza jejich funkcí a také budou vybrány vhodné účinné koncentrace nitro-MK. Získané výsledky budou sloužit jako základ pro in vivo experimenty, izolaci buněk z krve a tkání a jejich analýzu. Současně bude probíhat zkoumání komplexní buněčné a tkáňové odpovědi na akutní radiační syndrom, které nelze v in vitro podmínkách namodelovat.

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

Počet zvířat bude omezen na množství minimálně nutné pro statistické vyhodnocení dat získaných z pokusů, které budou průběžně vyhodnocovány. Všechny orgány a buněčné typy mohou být izolovány ze stejného pokusného zvířete, což výrazně omezí celkové množství zvířat použitých v experimentech. V průběhu pokusu budou průběžně vyhodnocována data a v případě dosažení statistické významnosti již v průběhu bude pokus ukončen.

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.

Na základě našich dlouhodobých zkušeností v laboratoři a dostupné literatury se zvolený druh zvířat, tedy myši kmene C57Bl/6J, jeví jako vhodný model pro studium efektu nitro-MK. V rámci snížení újmy způsobené zvířatům na minimum je zajištěna jejich optimální péče v uživatelském zařízení. Dále bude veškerá manipulace se zvířaty omezená na minimální množství, tak aby byla minimalizována újma způsobená v průběhu experimentů.