

## NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ

### Název projektu pokusů

**Vliv ligandů nukleárních receptorů CAR a FXR na metabolismus u myši: studie endokrinních disruptorů a nových modelových ligandů**

Doba trvání projektu pokusů do 12/2021

Klíčová slova - *maximálně 5* metabolismus, nukleární receptory, glukóza, lipidy, endogenní disruptory

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

<input 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)**

Plánované pokusy mají za cíl zjistit, jak ligandy nukleárních receptorů ovlivňují endogenní metabolismus lipidů a glukózy, nebo případně zánět spojený s akumulací tuků v játrech. Jaterní metabolismus cukrů a lipidů je řízen hormonálně mimo jiné skrze tyto nukleární receptory, narušení této regulace je málo prostudovaný fenomén s velkým významem pro pochopení a posouzení zdravotních rizik. Studovány budou popsané modelové i nově objevené specifitější ligandy nukleárních receptorů constitutive androstane receptor (CAR) a farnesoid X receptor (FXR), a potenciální xenobiotika, která by jako vedlejší nežádoucí účinek mohla ovlivnit tyto nukleární receptory a tak zasáhnout do hormonální regulace endogenního metabolismu.

**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)**

Projekt nám řekne, jak ovlivňují experimentální ligandy CAR a FXR receptoru endogenní metabolismus a co můžeme čekat od průmyslových kontaminantů (bisfenol A a nonyfenol), které rovněž tyto receptory ovlivňují.

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

Myši kmene C57BL/6 obou pohlaví na normální nebo vysokotučné dietě. Celkem pro celý projekt na tři roky řešení 200 myši.

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

U zvířat po podávání různých typů diety dochází k experimentálnímu navození hypercholesterolemie, hyperglykémie, inzulinové rezistence a steatózy. Tyto stavy zvířete nikterak nestresují, a proto je navrhovaná míra závažnosti – mírná. Experimentální látky jsou, předpokládáme, netoxické pro zvířata. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena a po odebrání nezbytných tkání odvezena k likvidaci asanační firmou.

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

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

Plně nahradit laboratorní zvíře v tomto typu experimentu nelze. Část experimentů, zejména na molekulární úrovni probíhá *in vitro* na různých typech hepatálních buněk, které by měly osvětlit výsledky *in vivo* experimentů. Výsledky se budou navzájem doplňovat. Využití *in vitro* metod napomůže snížení počtu laboratorních zvířat v experimentu.

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

Bude použit jen takový počet laboratorních zvířat, který je nutný pro statistické vyhodnocení experimentů. Pro každou experimentální skupinu počítáme s maximálně 5-6 zvířaty.

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.

U ustájených zvířat před experimentem i v celém jeho průběhu bude sledován celkový tělesný stav, životní funkce, příjem potravy, socializace, stav prostředí (podestýlka, stav klece) a chování. Zvířata budou mít k dispozici vodu a krmivo ad libitum (ST-1 - Velas a.s. – před započítáním experimentu), případně kvalitní vysokotučnou dietu od renomovaného dodavatele. V případě jakéhokoliv zjištění nestandardního stavu jsou informováni vedoucí projektu pokusů a veterinární lékař, kteří rozhodnou o dalším postupu.