

Naslov projekta	Savladavanje rezistencije na 5-fluorouracil u stanicama kolorektalnog karcinoma prirodnim antitumorskim spojevima		
Trajanje projekta	2020.–2014.		
Ključne riječi (najviše do 5)	Kolorektalni karcinom, rezistencija na lijekove, 5-fluorouracil, fitokemikalije		
	Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika):		
	Temeljno istraživanje	☒ da	☐ ne
	Translacijska i primijenjena istraživanja	☒ da	☐ ne
	Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja	☒ da	☐ ne
	Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje	☒ da	☐ ne
	Očuvanje vrste	☒ da	☐ ne
	Visoko obrazovanje ili osposobljavanje	☒ da	☐ ne
	Forenzička ispitivanja	☒ da	☐ ne
	Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima	☒ da	☐ ne
Opišite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Cilj ovog projekta je utvrditi ulogu farmakološki aktivnih, niskotoksičnih prirodnih proizvoda s antikancerogenim svojstvima, fitokemikalijama iz razreda flavonola i flavona, u poboljšanju kemosenzitizacije 5-FU-a i savladavanje rezistencije na 5-FU u stanicama KRK-a u prekliničkim in vitro i in vivo modelima KRK-a. Rezultati ovog projekta će identificirati novi 5-FU kemosenzitizator za savladavanje rezistencije na 5-FU i omogućiti učinkovitu strategiju za farmakološko liječenje kemorezistentnog KRK-a.		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprijeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Kolorektalni karcinom (KRK) jedan je od najčešćih zloćudnih bolesti u razvijenim zemljama s tendencijom rasta. U Hrvatskoj je KRK drugi po učestalosti malignog obolijevanja u oba spola. Liječenje KRK-a je multidisciplinarno, ovisno o stupnju proširenosti bolesti, a vrlo često zahtijeva primjenu dva ili čak tri oblika liječenja. Rezultati istraživanja će pridonijeti boljem razumijevanju mehanizama djelovanja prirodnih antitumorskih spojeva što može imati značajnu ulogu u savladavanju rezistencije na lijekove u liječenju KRK-a.		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	U istraživanju će se koristiti laboratorijski miševi, ženke soja BALB/c SCID, ukupno 96 životinja.		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Tijekom pokusa životinje će biti izložene blagoj do umjerenoj boli, patnji i tjeskobi. Ne očekuje se da će razvoj tumora utjecati na opće stanje životinja niti na njihovo ponašanje. Životinje će osjetiti prolaznu nelagodu ubodom igle prilikom iniciranja tumorskih stanica, 5-fluorouracila, odnosno fitokemikalije tijekom tretmana. Ukoliko se uoči neočekivana promjena u smislu pretjeranog gubitka mase ili promjene u ponašanju, životinja će biti izuzeta iz pokusa, te će se primijeniti humana krajnja točka u svrhu uklanjanja daljnje patnje. Na kraju pokusa životinje će biti eutanazirane.		
Primjena načela 3R			
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje.	Za ostvarenje ciljeva predloženog istraživanja u literaturi nisu opisane znanstveno prihvatljive alternativne metode koje ne uključuju pokusne životinje. Razvoj tumora složen je patološki proces, <i>in vitro</i> modelima nedostaje stanična i signalna interakcija koja postoji u <i>in vivo</i> modelu te su stoga, prema dosadašnjim saznanjima, animalni modeli u razumijevanju etiopatogeneze tumorskog procesa nezamjenjivi.		
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja	Temeljem prethodnih istraživanja, statističkih analiza te preciznog dizajna pokusa, broj laboratorijskih miševa koji planiramo koristiti u pokusima sveden je na minimalnu razinu s obzirom na količinu raspoloživog tkiva.		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

3. Poboljšanje Objasniti izbor vrsta i zašto su korišteni životinjski modeli primjereniji od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve. Objasniti opće mjere koje će se poduzeti kako bi se smanjile štete za životinje.	Miš (<i>Mus musculus</i>) je sisavac koji se standardno koristi u temeljnim fiziološkim i farmakološkim biomedicinskim istraživanjima. Modeli s najširokom uporabom u eksperimentalnoj terapiji su transplantabilni životinjski tumorski modeli poznatiji kao „ksenograft“ modeli. Model ksenografta ima niz prednosti kao što je relativno laka uspostava, brz razvoj tumora, visok stupanj predvidljivosti i izrazito niski stupanj smrtnosti te je stoga potreban manji broj životinja u pokusima. Prilikom smještaja životinja u kaveze vodit ćemo računa o fiziološkim potrebama životinje/grupe životinja i osigurava im se optimalni životni prostor pritom vodeći računa o njihovoj dobrobiti uvažavajući propise i smjernice iz suvremene prakse u radu sa laboratorijskim životinjama. Životinjama ćemo omogućiti dovoljno velik i sadržajan prostor, pri čemu životinje mogu iskazati raspon svojeg uobičajenog ponašanja, a da to ne ugrožava očekivani ishod istraživanja. Svakodnevno ćemo provoditi nadzor i kontrolu navedenih uvjeta te ćemo redovito vršiti higijenu prostora i kaveza. U cilju osiguranja najmanjeg stupnja nelagode, stresa i patnje kod pokusnih životinja, sve postupke s životinjama ćemo provoditi na način da se svedu na minimalnu razinu, a brigu i nadzor o njima provodit će stručno osposobljeno osoblje. Na kraju pokusa miševi će biti eutanazirani u skladu s Pravilnikom o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (NN 55/13).
Potrebna retroaktivna procjena projekta (upisuje nadležno tijelo)	da ne
Rezultat retroaktivne procjene projekta (upisuje nadležno tijelo)	