

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 59/2018

Název projektu pokusů

Radiosensitizace experimentálních myších nádorů

Doba trvání projektu pokusů Do 31. 12. 2020

Klíčová slova - *maximálně 5* Nanočástice, ozáření

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

x	základní výzkum
	translační nebo aplikovaný výzkum
	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
	zachování druhů
	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
	trestní řízení a jiné soudní řízení

Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem experimentů je ověřit terapeutický protinádorový efekt nového na UACH AV ČR vyvinutého radiosensitizeru na bázi polystyrénových nanočástic, které obsahují vlastní aktivní sloučeninu obsahující těžký kov (Mo), která po ozáření bude produkovat singletový kyslík by měl být způsoben oxidativním stresem a následnou apoptózou nádorových buněk.

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)

Ve spolupráci s VŠCHT bude testován protinádorový účinek nového radiosensitizeru na bázi polystyrénových nanočástic zejména na modelu myšího experimentálního nádoru prostaty (TRAMP-C2) a dalších modelech nádorů. Tyto pokusy přispějí k vývoji nových léčebných postupů pro léčbu karcinomu prostaty, která patří v současnosti k nejrozšířenějším a nejzávažnějším nádorovým onemocněním u mužů. V některých experimentech budou použity TRAMP myši, samci, u nichž dochází ke spontánnímu růstu nádoru, a proto jsou klinicky relevantním modelem nádoru prostaty. K některým experimentům budou použity BALB/c nude myši jako vhodný model pro preklinické farmakologické a toxikologické testování, který v budoucnu umožní i testování terapie na xenografty lidských nádorů.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Samci myšího kmene C57Bl/6, ve stáří 2-4 měsíců, celkem je plánováno cca 300 kusů na rok. V některých experimentech budou použity TRAMP myši, samci, u nichž dochází ke spontánnímu růstu nádoru. K experimentům budou také použity BALB/c nude myši, v době dodání ve věku 6-8 týdnů, samci i samice, jako vhodný model pro preklinické farmakologické a toxikologické testování lidských xenograftů.

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

Očekávané nežádoucí účinky jsou mírné. Míra závažnosti je mírná. Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou. Jednotlivá agens a ozáření budou používána v dávkách, které nebudou významně toxické. Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena cervikální dislokací nebo CO₂. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Alternativní metody nemohou nahradit navrhované pokusy, protože *in vitro* techniky nemohou postihnout komplexní *in vivo* odpověď – účinnost protinádorové terapie, změny v mikroprostředí nádoru, kinetiku tvorby a účinku cytotoxických lymfocytů ve slezinách experimentálních zvířat, hladinu cytokinů apod.

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

Počet zvířat bude omezen čerpáním informací z literatury (databáze Medline a WOS), provedením experimentů *in vitro* na tkáňových kulturách a bude minimalizován pro možnost statistického vyhodnocení experimentu. V průběhu pokusů bude sledováno co nejvíce parametrů zároveň. Uvedený počet zvířat je maximální a lze předpokládat menší množství použitých zvířat

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.

Laboratorní kmeny myši jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním terapeutickým účinkem. K experimentům budou používány samci myšího kmene C57Bl/6, ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně transplantovány syngenní nádory (TRAMP-C2, TC-1 nebo B16), což je standardní postup pro *in vivo* testování experimentální protinádorové terapie. Syngenní vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožňuje sledovat parametry nádorového růstu a účinnost terapie za geneticky definovaných podmínek. V některých experimentech budou použity TRAMP myši, samci, u nichž dochází ke spontánnímu růstu nádoru, a proto jsou klinicky relevantním modelem nádoru prostaty. K některým experimentům budou použity BALB/c nude myši jako vhodný model pro preklinické farmakologické a toxikologické testování, který v budoucnu umožní i testování terapie na xenografty lidských nádorů. Počty zvířat v jednotlivých skupinách se řídí minimálními požadavky na statistickou průkaznost *in vivo* výsledků, tj. 6-8 zvířat ve skupině, u následných *in vitro* analýz 3-4 zvířata ve skupině.