

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů

Testování protinádorového potenciálu cílených STING agonistů v myším modelu

Doba trvání projektu pokusů - v měsících 01/2021 – 12/2024 (48 měsíců)

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾ proti-nádorová terapie, specificky cílené STING-agonisté

Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností

- ☐ základní výzkum
- ☒ translační a aplikovaný výzkum
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže) |
| ☐ | jiné zkoušení účinnosti a tolerance |
| ☐ | zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie |
| ☐ | běžná výroba |
- ☐ ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
- ☐ zachování druhů
- ☐ vyšší vzdělávání
- ☐ odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí
- ☐ trestní řízení a jiné soudní řízení
- ☐ udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech

Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb

Cílem předkládaného projektu pokusů je nalezení proti-nádorové terapie založené na principu aktivace neadaptivní imunity s následnou indukcí imunity adaptivní. Bude vyhodnocen potenciál kombinované imunoterapie založené na synergickém účinku nově připravených látek (konjugát specificky cílené protilátky a cyklického dinukleotidu) spolu s komerčně dostupnými terapeutickými protilátkami.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)

Vzhledem k preklinickému testování pomocí ustanoveného in vivo modelu přispějí získané poznatky k porozumění mechanismu účinku látek a detailnějšímu pochopení imunitní odpovědi, respektive úlohy aktivace signální dráhy cGAS-STING v patofyziologii rakovinného onemocnění. Dále předpokládáme, že nejúčinnější proti-nádorová terapie by mohla postoupit do klinických studií.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání

Testování terapií: indukce modelu pomocí subkutánní aplikace (popř. ortopické podání do tukové tkáně mléčné žlázy), opakované odběry v mírné anestezii (ocasní žíla, popř. retroorbitální odběr krve), aplikace kandidátních terapeutik (intravenózně, intraperitoneálně). Operace nebudou v průběhu experimentu prováděny. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků

Navrhovaná míra závažnosti je střední, zejména vzhledem k růstu nádorů. V rámci indukce modelu a aplikace látek budou zvířata vždy uvedena do několika sekundové inhalační anestezie. V případě snížení hmotnosti o 20 % nebo při prvních známkách diskomfortu (naježená srst, změna postoje a lokomoce, rozkousání nádoru) budou zvířata utracena. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)	3400			x	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					

Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena

Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití	0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu	0

Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - <i>uved'te</i>	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
Pokus je prováděn jako součást testování proti-nádorové aktivity a profilování látek z hlediska aktivace imunitní odpovědi v myším modelu rakoviny za účelem vývoje nové, inovativní terapie. Výsledky jsou nenahraditelné, nelze je získat žádným alternativním přístupem, jelikož in vitro studium s použitím buněčných linií nepokryje systémovou reakci organismu. Bez provedení navrhovaného pokusu nelze vyhodnotit terapeutický potenciál látek pro léčbu rakoviny.	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>	
Bude využito maximálně 3400 zdravých dospělých jedinců. Počet zvířat v experimentu je omezen na minimum nutné pro získání dostatečného množství dat pro statistické zpracování výsledků a určení účinků vyvíjené terapie. In vivo bezpečnost pro každou látku bude provedeno na maximálně 100 jedincích, a to ve skupinách o počtu 1-2 jedinců pro příslušnou administraci v dané dávce. Ověření růstu nádoru bude provedeno pro danou buněčnou linii v relevantním kmenu myši a to na maximálně 300 jedincích ve skupinách 5-8 jedinců. Terapeutický potenciál bude testován na maximálně 1000 Balb/c a C57Bl/6 jedinců ve věku 6-12 týdnů a 2000 NU/NU nude, Fox Chase SCID, Fox Chase SCID Beige jedinců ve věku 6-12 týdnů. Minimální kohorty zvířat pro získání statisticky průkazných výsledků z plánovaných pokusů jsou zajištěny naprostým využitím všech odebraných vzorků z jednoho zvířete.	
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>	
Se zvířaty bude nakládáno v souladu s právními předpisy, personál je proškolený, pracoviště je pravidelně dozorováno. Zvířata budou mít nepřetržitě k dispozici vodu a krmivo. Zdravotní stav zvířat bude kontrolován denně od počátku experimentů až po usmrcení. Na zvířatech nebudou prováděny operace. Bolestivost bude minimální, pouze vpichy jehly v mírné či celkové anestezii, pravidelné odběry krve.	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
Budou použiti zdraví dospělí jedinci kmenů Balb/c, C57Bl/6, NU/NU nude, Fox Chase SCID, Fox Chase SCID Beige. Balb/c a C57Bl/6 kmeny myši jsou zvoleny z důvodů použití syngenního modelu rakoviny. Kmeny myši NU/NU nude, Fox Chase SCID, nebo Fox Chase SCID Beige byly vybrány na základě dostupných publikovaných dat a charakteru protilátka-CDN konjugátů, jejichž protinádorový potenciál lze definovat pouze s použitím modelu lidských nádorových linií.	

- ¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu
- ²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „nespecifikovaného savce“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech