

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 4/2020

Název projektu pokusů

Kombinovaná imunoterapie s využitím konjugátu RLI na myších modelech nádorů.

Doba trvání projektu pokusů Do 31. 12. 2022

Klíčová slova - *maximálně 5* Imunoterapie

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

☒	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 projektu je využití myšího modelu pro preklinické studie optimalizující použití IL-15 konjugátu s receptorem a jeho modifikací pro kombinovanou terapii myšího experimentálního nádoru.

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)

Efekt kombinovaného podání konjugátu IL-15 (RLI) a jeho dalších modifikací v kombinacích s dalšími imunoterapeutickými a chemoterapeutickými přístupy bude testován na modelech různých myších experimentálních nádorů. Cílem je ověřit účinnost testovaných agens a postupů na modelech různých nádorů a získat data, na jejichž základě budou moci být navrženy další preklinické a klinické studie.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou používány myši kmenů C57Bl/6, BALB/c, případně další, převážně samci ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně transplantovány syngenní nádory. Počty zvířat v jednotlivých skupinách se řídí minimálními požadavky na statistickou průkaznost in vivo výsledků, tj. 8-10 zvířat ve skupině, u následných in vitro analýz 3-4 zvířata ve skupině. Typický experiment představuje obvykle 4-5 skupin. V průběhu jednoho roku počítáme maximálně s cca 9 pokusy a 600 zvířaty. Některá zvířata budou použita pro in vitro a ex vivo analýzy a jako čisté kontroly. Celkové množství zvířat za celou dobu projektu nepřekročí počet 1800 kusů.

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

Imunoterapie a chemoterapie může mít částečně nežádoucí vedlejší účinky. Míra závažnosti je vzhledem k testování růstu nádorů střední. Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno tím, že látky budou podávány v množství, která nebudou přímo toxická, dále častou kontrolou a anestezií při odběru krve. 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, vliv na protinádorovou imunitu a imunitní systém obecně apod.

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

Počet zvířat bude omezen čerpáním informací z literatury, 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 myši kmene C57Bl/6, případně BALB/c nebo jiné podle potřeby, většinou ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně transplantovány syngenní nádory, což je standardní postup pro in vivo testování protinádorové imunity a také experimentální protinádorové terapie. Syngenní

vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožňuje sledovat parametry imunitního systému, nádorového růstu a účinnost terapie za geneticky definovaných podmínek. Počty zvířat v jednotlivých skupinách se řídí minimálními požadavky na statistickou průkaznost *in vivo* výsledků.