

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ 108/2019

Název projektu pokusů

Vývoj klinicky relevantních IL-2 imunoterapeutik pro léčbu nádorů

Doba trvání projektu pokusů 2020-2022

Klíčová slova - maximálně 5 Myš, nádor ; IL-2; MAB602; imunocytokin

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)

Hlavním cílem je návrh, příprava a charakterizace rekombinantního imunocytokinů (IC) skládající se z lidského IL-2 kovalentně připojeného k lehkému řetězci anti-hIL-2 mAb. Určíme jeho protinádorovou aktivitu v kombinaci s inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (αCTLA-4 mAb a/nebo αPD-1 mAb) nebo chemoterapií.

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)

Výsledky projektu mohou přispět ke zdokonalení léčby nádorových onemocnění a lepší poznání imunitního systému a mechanismů jeho fungování.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Myši inbrední kmeny BALB/c, C57BL/6 a kongenní kmen B6 SJL, dále C3H/HeN nebo DBA/2 jsou vhodnými modely pro studium modulační imunitního systému a jeho odpovědi pomocí studovaných komplexů a IC na bázi IL-2 a MAB602 mAb. Myši imunodeficitní (např. athymické nu/nu myši) nebo geneticky modifikované (např. RAG2 KO nebo γc KO, tzv. SCID fenotyp; dále také např. IFN-γ KO) jsou vhodné pro hlubší pochopení mechanismu působení studovaných IC a imunokomplexů. Transgenní myši OT-I a OT-II mají na svých T buňkách uniformní receptor rozpoznávající definovaný antigenní peptid odvozený z kuřecího ovalbuminu; mohou být využity pro studium specifické imunitní odpovědi proti nádoru a její indukce/ovlivnění (lze využít nádorové buňky EL4 nebo B16-F10, které nesou daný antigenní epitop). Stáří myši na počátku pokusu bude od 8 do 16 týdnů. V letech 2020-2022 použijeme maximálně 2400 ks myši s ohledem na rozsáhlou fenotypizaci různých IC a imunokomplexů, respektive na nutnosti jejich rozsáhlého testování na myších a lidských nádorových modelech.

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

Zvířata mohou pocítit děletrvající mírnou bolest a diskomfort způsobený indukci nádorového onemocnění či vlivem léčby - míra závažnosti střední. Eutanázie, předání kadaverů do kafilerního boxu a jejich odvoz asanačním ústavem.

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 nám neumožňují sledovat komplexnost imunitního systému a jeho dynamiku při modulaci testovanými IC a mAb v komplexu s IL-2. Některé dílčí experimenty na zvířatech (např. stanovení vlivu testovaných IC a mAb v komplexu s IL-2 na jednotlivé populace buněk v imunitním systému) budou nahrazeny experimenty in vitro, což umožní snížit potřebu pokusných zvířat.

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

Experimentům bude předcházet důkladné studium již publikovaných vědeckých výsledků, aby se předešlo opakováním experimentů a nadměrné spotřebě zvířat. Průběžné studium literatury během řešení projektu nám dále umožní reagovat na nové poznatky a naše předešlé zkušenosti s použitými modely nám zajistí, že zvířata budou používána v minimálních počtech, které umožní statistické vyhodnocení rozdílů mezi skupinami. Pokud to bude možné, tak budou sdíleny vzorky získané v experimentech. Analýzou většího počtu parametrů najednou (použití moderních, citlivých metod) docílíme další redukce potřebného počtu 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.

Veškerá manipulace se zvířaty bude co nejohleduplnější a co nejméně narušující přirozené potřeby zvířat. Zvířata budou pravidelně kontrolována zkušenými experimentátory, budou držena ve skupinách a v případě zásadního zhoršení zdravotního stavu v důsledku aplikace léčiva budou utracena.