

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 89/2020

upravené podle PR 2020/569

Název projektu pokusů

Testování STING agonistů pro cílenou proti-nádorovou léčbu v myších modelech rakoviny

Doba trvání projektu pokusů - v měsících 12/2020-12/2024

Klíčová slova - *maximálně pět 1)* rakovina, testování látek, léčba, myší model

Účel projektu pokusů - *zaškrtněte políčko; možno i více možností*

- ☒ základní výzkum
- ☒ translační a aplikovaný výzkum
- ☐ kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)
- ☐ legislativní účely jiné zkoušení účinnosti a tolerance
- ☐ a běžná výroba 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 navrhovaného pokusu je nalezení vhodné léčby rakoviny. Bude testován set látek. Látky budou (1) podrobeny anti-tumorovému profilování a (2) bude stanovena účinnost aktivace proti-nádorové imunity.

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)*

In vivo myší model umožňuje preklinické testování látek. Podrobná studie proti-nádorové efektivity a následné aktivace vrozené i adaptivní protinádorové imunity přispěje k poznání mechanismu účinku testovaných látek a porozumění role aktivace STING signální dráhy v protinádorové terapii. Účinné látky přispějí k vývoji nových terapeutických možností a mohly by dále postoupit do klinických studií.

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

Indukce modelu a aplikace látek: subkutánní, intravenózní, intratumorální, intraperitoneální aplikace; odběry krve v mírné anestezii (ocasní žíla, retroorbitální odběr krve); chirurgické zákroky nebudou prováděny.

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 nádoru. Celkově mírný stres a bolestivost vpichu jehly. 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)	4400			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 - uveďte, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu

Pokus je prováděn jako součást testování proti-nádorové efektivity a schopnosti aktivace proti-nádorové imunity v myším modelu rakoviny. Získané poznatky jsou nenahraditelné a nelze je získat alternativními metodami, 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 - 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).

Celkově bude použito maximálně 4400 zdravých jedinců. Počet zvířat v experimentu je omezen na minimum nutné pro získání dostatečného množství dat pro statistické zpracování výsledků a určení účinku vyvíjených látek. Minimální kohorty zvířat pro získání statisticky průkazných výsledků z plánovaných pokusů jsou zajištěny naprostým využitím všech odebraných vzorků z jednoho zvířete.

Setrné zacházení se zvířaty - uveďte 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

Se zvířaty bude nakládáno v souladu s právními předpisy; personál je proškolený, pracoviště je pravidelně dozorováno inspektorem Krajské veterinární správy. Zvířata budou mít nepřetržitě k dispozici vodu a krmivo. Zdravotní stav zvířat bude od počátku experimentu až po usmrcení kontrolován. Na zvířatech nebudou prováděny žádné operační zákroky. Bolestivost bude minimální, pouze vpichy jehlou v celkové anestezii zvířete a odběry krve.

Použité druhy zvířat - vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií

Budou použiti zdraví jedinci kmenů Balb/c, C57Bl/6, NSG a NSG-SGM3, 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, Fox Chase SCID Beige, NSG nebo NSG-SGM3 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