

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
PARP inhibitory v imunoterapii nádorů ovaria a analýza vlivu M2 makrofágů na funkci efektorových buněk při růstu nádorů a imunoterapii.					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		34			
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		Nádory ovaria, PARP inhibitory, imunoterapie, makrofágy.			
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				
☐	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 projektu je vyhodnotit účinnost PARP a check-point inhibitorů, samostatně či v kombinaci s imunoterapií dendritickými buňkami v léčbě karcinomu ovaria. Bude také vyhodnoceno složení mikroprostředí nádoru a role imunosupresivní buněčné populace M2 makrofágů v potlačení protinádorové imunity a získány nové klinicky relevantní poznatky o důsledcích jejich eliminace.					
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)					
Budou provedeny analýzy mikroprostředí karcinomu ovaria a analyzovány role vybraných buněčných populací v potlačení protinádorové imunity a ověřena účinnost látek, které mikroprostředí nádoru ovlivňují a měly by tak zvýšit účinnost protinádorové imunoterapie. Obecně tyto pokusy přispějí k vývoji nových kombinovaných terapeutických postupů pro léčbu nádorů a rozšíří naše znalosti o protinádorové imunitě.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Zvířatům budou injekčně aplikovány nádorové buňky a terapeutické látky. V některých experimentech budou nádorové buňky chirurgicky injikovány do ovarii za celkové anestezie. Zvířatům bude odebírána krev pod anestezii.					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Růst nádorů může mít, hlavně v pozdějších fázích, nepříznivé účinky, které se mohou projevit např. ztrátou hmotnosti či apatií. V takových případech budou experimenty ukončeny. Terapie může mít také částečně krátkodobé nežádoucí vedlejší účinky (zánětlivá reakce). Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou a anestezii.					
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)	600	50		300	250
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>	
Alternativní metody nemohou nahradit navrhované pokusy, protože <i>in vitro</i> techniky nemohou postihnout komplexní <i>in vivo</i> odpověď – účinnost protinádorové terapie, změny v mikroprostředí nádoru, vliv na protinádorovou imunitu a imunitní systém obecně apod.	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlíte, 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>	
Počet zvířat bude omezen čerpáním informací z literatury, provedením experimentů <i>in vitro</i> 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 - <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>	
Veškeré bolestivé zákroky, kromě injekcí, které nejsou v pravém slova smyslu bolestivé, budou prováděny v anestezii. Zvířata budou pravidelně kontrolována a v případě pozorování závažných následků terapie či růstu nádorů, jako jsou ztráta hybnosti, apatie apod., budou experimenty ukončeny a zvířata utracena.	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlíte výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
Laboratorní kmeny myši jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním terapeutickým účinkem. K experimentům budou používány samice myšičího kmene FVB, případně dalších kmenů (např. C57BL/6) ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně či intraperitoneálně transplantovány syngenní nádory, což je standardní postup pro <i>in vivo</i> 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 <i>in vivo</i> výsledků.	

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