

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Terapeutické ovlivnění nádorového mikroprostředí a kombinovaná terapie nádorů.

Doba trvání projektu pokusů v měsících	29
Klíčová slova	Terapie nádorů
Nádorové mikroprostředí	Metabolismus nádorových buněk
myš laboratorní	0

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Onkologie [PB1]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

V současné době máme k dispozici řádově tisíce schválených léčiv se známým mechanismem účinku i hodnocením rizik. Hledání nových indikací pro již známá léčiva či jejich kombinace (drug repurposing) je tak efektivní alternativou k hledání nových léčiv. Navrhované experimenty vycházejí z in vitro pokusů cílících na specifické vlastnosti nádorového mikroprostředí a jejich cílem je eliminovat buňky solidních tumorů bez ohledu na genetický podklad a zvyšovat účinnost biologické protinádorové léčby.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Ve spolupráci s VŠCHT bude testován protinádorový účinek látek ovlivňujících metabolismus nádorových buněk a nádorové mikroprostředí nově kombinovaných s imunoterapií. Experimenty by měly přispět k zavedení nových kombinovaných terapeutických postupů zahrnujících imunoterapii checkpoint inhibitory. Dalším přínosem je získání dalších poznatků o možnostech nových využití již schválených a používaných léčiv.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Myším budou s.c. nebo intratumorálně injikovány nádorové buňky a experimentální terapeutická agens v dávkách, které nebudou výrazně toxické. Injekce mohou být podávány opakovaně během terapie. Myším porostou experimentální nádory, které budou léčeny, doba bude záviset na rychlosti jejich růstu tak, aby nedošlo k utrpení zvířat. Počítáme s max. dobou experimentů 6-8 týdnů.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Očekávané nežádoucí účinky jsou střední. Míra závažnosti je střední. Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou. Jednotlivá agens a ozáření budou používána v dávkách, které nebudou významně toxické. Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena cervikální dislokací nebo CO₂. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.

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

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
myš laboratorní (Mus musculus) [A1]	0	200	400	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena cervikální dislokací nebo CO2. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Alternativní metody nemohou nahradit navrhované pokusy, protože in vitro techniky nemohou postihnout komplexní in vivo odpověď – účinnost protinádorové terapie, změny v mikroprostředí nádoru (kinetiku tvorby a účinku cytotoxických lymfocytů ve slezinách experimentálních zvířat, hladinu cytokinů apod.). Pro snížení počtu zvířat budou testované látky před in vivo experimenty v max. míře vyhodnoceny v in vitro experimentech, kdy budou jejich vlastnosti studovány na tkáňových kulturách.				
Omezení používání zvířat				
Počet myší (200/rok, celkem 600 za projekt) byl stanoven základě požadavku minimálního počtu zvířat v experimentu pro získání statisticky signifikantních výsledků a jejich reprodukovatelnosti. Minimální množství bude zajištěno komplexní analýzou myší v experimentu, a také in vitro experimenty na tkáňových kulturách.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou. K okamžitému utracení zvířat dojde v případech, kdy se projeví nečekané toxické účinky, nebo když dojde ke zhoršení zdravotního stavu zvířat nebo velikost nádoru přesáhne 1.5 cm v průměru.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Laboratorní kmeny myší jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním terapeutickým účinkem. K experimentům budou používány samci myšího kmene C57Bl/6, ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně transplantovány syngenní nádory, což je standardní postup pro in vivo testování experimentální protinádorové terapie. Syngenní vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožňuje sledovat parametry nádorového růstu a účinnost terapie za geneticky definovaných podmínek.