

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů	
Hodnocení protinádorové účinnosti imunoaktivních nanopreparátů na myším modelu 4T1 mamárního karcinomu. TAČR delta TF06000093 – „Příprava multifunkčního termosenzitivního hydrogelu pro normalizaci vaskularizace nádoru v kombinaci s ozařováním a imunoterapií“	
Doba trvání projektu pokusů	do 31.12.2021
Klíčová slova - <i>maximálně 5</i>	Imunoaktivní nanopreparáty – muramylové lipoglykopeptidy - myši Balb/c - protinádorová imunita – antigen prezentující buňky
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)	
Vývoj nových imunoaktivních NP pro podpoření aktivity buněk přirozené a následné specifické protinádorové imunity s cílem jejich využití pro kombinovanou radio- a imunoterapii nádorů prsu. Zařazením NP jako součásti komplexního léčiva založeného na termosenzitivním hydrogelu bude posílena jeho radioprotektivní a imunoterapeutická účinnost.	
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)	
Aktivace antigen prezentujících buněk - APC (monocytů, makrofágů, dendritických buněk) nezbytných pro navození efektivní protinádorové odpovědi, především výkonných a paměťových cytotoxických buněk proti primárnímu nádoru a tvorbě metastáz. Důležitým přínosem studie bude získání informací o imunoaktivní účinnosti vyvinutých preparátů pro kombinované terapeutické postupy v léčbě analogických humánních nádorů.	
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá	
Vzhledem ke zvolenému syngennímu nádorovému modelu 4T1 karcinomu prsu budeme v předkládaném projektu používat samice myši kmene Balb/c z SPF chovu ve věku 5 týdnů při příjmu. Pro plánovaný projekt se počítá s použitím 1200 myši na celou dobu řešení projektu.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
Při použití nanopreparátů v dávkách navržených na základě předchozích <i>in vitro</i> testů neočekáváme vznik závažných nežádoucích účinků a úhyn zvířat. Závažnou zdravotní újmu stavu předpokládáme při růstu nádoru a jeho metastazování, kdy k úhynu zvířat bude docházet zejména v pokusech zaměřených na délku přežití. Po skončení pokusu nebo v případě velikosti nádoru dosahujícího v největším průměru 2 cm budou zvířata humánně usmrcena zlomením vazů v celkové anestézii.	
Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.	
Pro tento typ studie (vývoje nových imunoterapeutických nanopreparátů), kde je nutné sledovat reaktivitu organismu jako celku, není uvedena žádná metoda bez použití pokusných zvířat v mezinárodním seznamu alternativních metod (zdroj: Tracking System for Alternative Test Methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals, http://tsar.jrc.ec.europa.eu/).	
Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.	
V zájmu omezení <i>in vivo</i> experimentů budou pokusy na zvířatech prováděny až na základě výsledků <i>in vitro</i> testů na buněčných liniích. Ve skupině bude minimální počet zvířat potřebný pro statistické hodnocení.	
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.	
Volba druhu zvířat, šetrné použití:	
V systému, využívajícím pro vývoj imunoaktivních nanopreparátů syngenní nádorový model 4T1 linie karcinomu prsu, jsou myši kmene Balb/c jediným vhodným modelem. Monitorovanými parametry budou jednak klinické změny v růstu nádorů, přežívání myši a <i>ex vivo</i> imunologická vyšetření přirozené a specifické protinádorové imunity. Úhyn zvířat očekáváme u pokusů na délku přežití, zejména u kontrolních skupin myši. Dávkování nanopreparátů bude stanoveno podle výsledků předchozích <i>in vitro</i> testů toxicity na buňkách imunitního systému a na buněčných liniích.	
Opatření ke snížení zdravotní újmy:	
1. Dodržování zákona č. 246/1992 Sb. (vhodná ošetrovatelská péče, výživa, napájení, mikroklima, dostatečný prostor, obohacení prostředí, veterinární zajištění).	
2. Veškeré manipulace s pokusnými zvířaty bude provádět zkušený a zaškolený personál podle schváleného projektu pokusů.	