NETECHNICKÉ SHRNUTÍ PROJEKTU POKUSŮ č. 110/2016

Název projektu pokusů

Charakterizace vlastností a biologické aktivity rekombinantního chimerického proteinu RLI

Doba trvání projektu pokusů	*2017-2019*
Klíčová slova - *maximálně 5*	*Myší nádorové modely in vivo; IL-15; RLI; protinádorová aktivita; imunostimulace*

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)

Cílem projektu je charakterizovat některé vybrané vlastnosti a biologickou aktivitu rekombinantního chimerického proteinu RLI in vivo, který se skládá z lidského IL-15 spojeného krátkou oligopeptidickou spojkou se sushi doménou IL-15Rα. Budeme studovat farmakokinetiku RLI, jeho schopnost aktivovat a expandovat vybrané populace buněk imunitního systému, jeho protinádorovou aktivitu a toxicitu. RLI by měl být schopen potentně aktivovat a expandovat především lymfocyty exprimujícíc vysoké hladiny CD122, což jsou hlavně paměťové $CD8^+$ T a NK buňky. U RLI se předpokládá taktéž výrazná protinádorová aktivita.

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 zhoubných nádorů.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Inbrední kmeny myší BALB/c, C57BL/6 a kongenní kmen B6 SJL, a dále v menším rozsahu DBA/2 jsou vhodné pro studium experimentálních myších nádorů a pro objasnění schopnosti hostitele reagovat proti nádoru při určitém způsobu léčby. Transgenní myši OT-I a OT-II mohou být využity pro detailní studium specifické imunitní odpovědi proti nádoru. V průběhu projektu se předpokládá využití maximálně 2200 myší.

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

Zvířata mohou pocítit déletrvající mírnou bolest a diskomfort způsobený indukcí a růstem nádoru nebo aplikací RLI - 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 komplexní děje, jako je vliv léčby pomocí RLI na nádor a jeho mikroprostředí, ani imunitní odpověď hostitele proti nádoru; imunitní mechanismy hostitele přitom zásadně ovlivňují výsledek léčby. Zvířata budou používána v minimálních počtech, které umožní statistické vyhodnocení rozdílů mezi skupinami. Některé izolované mechanismy a děje mohou být studovány v experimentech in vitro (např. stimulace vybraných buněčných populací imunitního systému pomocí RLI); to umožní náhradu pokusů in vivo a snížení spotřeby laboratorních myší.

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. 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.