

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 11/2019

Název projektu pokusů

Experimentální nádorová imunoterapie, heterogenita nádorů a překonání úniku nádorů před imunitním dozorem

Doba trvání projektu pokusů 1.1.2019-31.12.2021

Klíčová slova - *maximálně 5* Imunoterapie nádorů, DNA vakcína, imunitní dozor, heterogenita nádorů

Účel projektu pokusů - *označte jej křížkem (x) do prázdného políčka*

	základní výzkum
x	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 optimalizace kombinované imunoterapie namířené proti nádorům se sníženou povrchovou expresí molekul MHC 1. třídy a zvýšenou produkcí enzymu IDO1. Bude studována také heterogenita nádorů ve vztahu k hledání a překonávání dalších mechanismů úniku nádorů před imunitním dozorem. K imunoterapii budou využívány různé přístupy: DNA vakcinace namířená proti nádorovému antigenu, podání protilátek blokujících účinek imunitních inhibičních molekul, aktivace buněk vrozené imunity imunostimulačními látkami a inhibice enzymu IDO1. Součástí projektu bude také sledování vlastností nádorového mikroprostředí se zaměřením na probíhající imunitní reakce.

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)

Získané výsledky přispějí k poznání vhodnosti kombinace uvedených terapeutických přístupů při léčbě nádorů. Vzhledem k probíhajícím nebo plánovaným klinickým testováním těchto jednotlivých terapeutických přístupů mohou výsledky projektu významně ovlivnit návrh budoucích klinických studií nádorové terapie.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

V projektu budou používány samice myši C57BL/6. Odhadovaný počet je 900-1200 zvířat.

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

U zvířat, u kterých porostou nádory, může dojít ke zhoršení životních podmínek, které se může projevit zejm. snížením hmotnosti, piloerkcí, apatií nebo zhoršeným dýcháním. Po aplikaci DNA vakcíny genovou pistolí dochází v místě aplikace do pokožky k jejímu narušení a k přechodné tvorbě strupu.

Navrhovaná míra závažnosti pokusů: závažné

Po skončení pokusů budou zvířata humánně utracena.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Pro pokusy plánované v tomto projektu neexistuje alternativní metoda schválená Evropskou společností pro alternativní metody (ECVAM). Vyvolání imunitních reakcí a jejich vliv na růst nádorů je komplexní proces, který probíhá v živém organismu, a není možné ho uspokojivě nahradit přístupy *in vitro*.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Do pokusů budou zařazovány skupiny o minimálním počtu myší (3-8), které umožní statistické vyhodnocení a vyvození patřičných závěrů. V případě potřeby budou prováděny pilotní pokusy, které orientačně stanoví výhodnost určitých terapeutických postupů a tyto postupy pak dále budou testovány. Pokusy budou plánovány tak, aby před zahájením nových pokusů byly vyhodnoceny potřebné pokusy předchozí a nový pokus tak byl plánován podle výsledků pokusů již ukončených.

V jednotlivých pokusech bude využito co nejvíce skupin zvířat, aby se omezil počet myší v kontrolních skupinách paralelních pokusů.

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.

K pokusům budou použity inbrední myši C57BL/6, protože z buněk tohoto kmene byly odvozeny syngenní nádorové linie využívané v projektu. Pokusy na myších umožňují preklinické testování protinádorových terapeutických postupů a je možné z jejich výsledků vycházet pro plánování klinických studií.

Při práci se zvířaty budou používány doporučené postupy injekce materiálů; v případě potřeby bude provedena celková anestezie; nádorové buňky budou podkožně aplikovány do místa, kde způsobí myším nejmenší komplikace; u myší s rostoucími nádory bude co nejdříve provedeno utracení.