

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 43/2018

Název projektu pokusů

Inhibice signální dráhy JAK/STAT3 v léčbě nádorů (grantový projekt GA ČR 18-14259S)

Doba trvání projektu pokusů Do 31. 12. 2020

Klíčová slova - *maximálně 5* STAT3 inhibitory, karcinogeneze, metastáze, chemoterapie nádorů, onkoimunologie

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

x	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 experimentů na myších je validovat nové klinicky využitelné inhibitory signální dráhy JAK/STAT3 jako protinádorová terapeutika, vyhodnotit jejich účinek na růst nádorových buněk, imunofenotyp a nádorové mikroprostředí. Dále je cílem získat nové poznatky o roli signální dráhy JAK/STAT3 v indukci a regulaci buněčného stresu a v biologii nádorové buňky, což umožní lépe porozumět karcinogenezi a mechanismům účinků chemo- a imunoterapie nádorů.

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)

Jedná se o experimenty, které přispějí k získání nových klinicky relevantních poznatků o roli JAK/STAT3 signální dráhy během růstu a terapie nádorů a také může vést k nalezení nového potenciálního léku s protinádorovými účinky s možným využitím v humánní medicíně.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou použity imberdní C57BL/6 myši, jimž budou transplantovány syngenní nádorové buňky. Syngenní vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožní sledovat parametry nádorového růstu a účinnost experimentální chemo- a imunoterapie za geneticky a imunologicky definovaných podmínek. V průběhu jednoho experimentu je počítáno s jednou kontrolní skupinou s transplantovanými nádory a maximálně pěti experimentálními. Při počtu myší 8-10 na experimentální skupinu (tento počet je nezbytný z důvodu požadavku na statistickou průkaznost experimentů) bude na jeden experiment použito i s kontrolami max. 60 myší. Při cca 5 experimentech za rok předpokládáme celkem max. 300 myší za rok tj. 900 myší během celého projektu. Do těchto počtů počítáme i zvířata určená pro in vitro experimenty (příprava primárních kultur). Ve vybraných experimentech budou kromě C57BL/6 myší použity i transgenní TRAMP myši, které slouží jako ektopický model pro nádory prostaty.

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

Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno častou kontrolou. Jednotlivá agens budou používána v dávkách, které nebudou významně toxické. Maximální velikost nádorů bude 1 cm v průměru, poté budou zvířata utracena dříve, než dojde vlivem velikosti nádorů k utrpení zvířat. Po skončení pokusu budou zvířata usmrcena cervikální dislokací nebo CO₂. Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Experimentům *in vivo* na myších budou předcházet experimenty *in vitro*. Pro komplexní posouzení biologických a terapeutických protinádorových účinků inhibitorů STAT3 jsou nutné experimenty na zvířatech včetně myší.

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

Počet zvířat bude omezen čerpáním informací z literatury, provedením experimentů *in vitro* 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: 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.

Laboratorní kmeny myší jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním protinádorovým účinkem. Na tomto zvířecím modelu je možno získat data, která po ověření na dalších modelech budou relevantní návrhy klinických studií. Kmen C57BL/6 byl zvolen zvláště k tomu, že je syngenní s transplantovanými nádorovými buňkami. Základem zamezení zbytečného utrpení zvířat bude, že experiment je navržen tak, aby zvířata nebyla zbytečně vystavena vysokým toxickým dávkám. V případě, že velikost nádorů přesáhne 1 cm v průměru nebo se vyskytnou závažné toxicity