

## NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ 50/2018

<b>Název projektu pokusů</b>	
STAT3 inhibitory jako nástroj eliminace negativních účinků chemoterapie (Grantový projekt AZV č. NV18-05-00562).	
Doba trvání projektu pokusů	4 roky (do 31.12.2021)
Klíčová slova - <i>maximálně 5</i>	Buněčný stres, senescence, STAT3 inhibitory, chemoterapie nádorů
<b>Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka</b>	
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
<b>Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)</b>	
STAT3 představuje potenciální cíl pro protinádorovou terapii. Můžeme předpokládat, že inhibice STAT3 signální dráhy může být důležitým nástrojem pro eliminaci negativních efektů protinádorové chemoterapie, případně může zvýšit její efektivitu. Inhibice této signální dráhy by měla zvýšit také efektivitu protinádorové imunoterapie. Cílem tohoto projektu je připravit nové inhibitory STAT3 s potenciálním klinickým využitím, vyhodnotit jejich účinnost, toxicitu a dopady na (senescentní) nádorové buňky vystavené vlivu chemoterapeutik a srovnat je s existujícími inhibitory.	
<b>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)</b>	
Na základě chemoterapeutických a imunoterapeutických experimentů na myších preklinických modelech navrheme terapeutická schémata, ve kterých použité STAT3 inhibitory budou schopny eliminovat negativní účinky genotoxické protinádorové chemoterapie, škodlivé účinky senescentních buněk, zabránit rozvoji zbytkové minimální nádorové choroby a zvýšit účinnost následné imunoterapie.	
<b>Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá</b>	
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. 1200 myší během celého projektu. Do těchto počtů počítáme i zvířata určena pro in vitro experimenty (příprava primárních kultur). Ve vybraných experimentech budou kromě C57BL/6 myší použit MMTV-PyMT model pro metastazující mamární karcinomy.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
Růst experimentálních nádorů a jejich terapie může vést ke středním až závažným závažným účinkům. 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 CO <sub>2</sub> . Likvidace kadáverů bude provedena asanační službou, se kterou má pracoviště smlouvu.	
<b>Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)</b>	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.	
Experimentům <i>in vivo</i> na myších budou předcházet experimenty <i>in vitro</i> . Pro komplexní posouzení modulačních efektů inhibitorů STAT3 na tumorigenní účinky senescentních buněk a obecně terapeutických protinádorových účinků inhibitorů STAT3 založených na eliminaci škodlivých účinků chemoterapie 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 <i>in vitro</i> 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 vzhledem 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, budou	

experimenty okamžitě ukončeny a zvířata utracena. Transgenní myši kmen MMTV-PyMT model pro metastazující mamární karcinomy bude použit pro klinicky relevantní analýzy ovlivnění růstu nádorů a metastáz.