

NETECHNICKÉ SHRNU TÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
<i>Potenciální využití fekální bakterioterapie u pacientů s generalizovaným nádorovým onemocněním léčeným anti-PD-1 protilátkami</i>					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících		2019-2022			
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾		imunoterapie, respondér, gnotobiotický, mikroorganismy, střevní mikrobiota			
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností					
<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum				
<input checked="" type="checkbox"/>	translační a aplikovaný výzkum				
<input type="checkbox"/>	legislativní účely a běžná výroba	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)			
<input type="checkbox"/>		jiné zkoušení účinnosti a tolerance			
<input type="checkbox"/>		zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie			
<input type="checkbox"/>		běžná výroba			
<input type="checkbox"/>	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat				
<input type="checkbox"/>	zachování druhů				
<input type="checkbox"/>	vyšší vzdělávání				
<input type="checkbox"/>	odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí				
<input type="checkbox"/>	trestní řízení a jiné soudní řízení				
<input type="checkbox"/>	udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech				
Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb					
<i>Hlavním cílem projektu je studovat možnost přenosu pozitivní terapeutické odpovědi na anti-PD-1 protilátku z respondérů na non-respondéry pomocí fekální bakterioterapie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a karcinomem ledviny.</i>					
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)					
<i>Přínosem projektu bude definování mikrobiomu respondérů a non-respondérů a popsání mechanismů, jež ovlivňují účinnost protinádorové imunoterapie pomocí protilátky anti-PD-1. Kromě složení mikrobiomu bude v experimentech také posuzována integrita střevní bariéry či parametry imunitního systému. Provedené experimenty by měly umožnit přenos výsledků základního výzkumu do klinické praxe s příslibem zvýšení účinnosti terapie u onkologických pacientů.</i>					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
<i>Bezmikrobní zvířata budou osazena lidskou mikrobiotou pomocí intragastrické gaváže (1x), nádorová linie bude implantována pomocí subkutánní injekce (1x) a některá zvířata dostanou biologickou léčbu, protilátka anti-PD-1, cestou intraperitoneální injekce (3x). Na konci experimentu budou myši usmrceny pomocí cervikální dislokace v celkové anestézii.</i>					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
<i>Zvířata mohou pocítit déletrvající mírnou bolest a diskomfort způsobený indukci nádoru či vlivem léčby. Doba trvání těchto účinků bude maximálně 4 týdny (od implantace nádoru do konce experimentu).</i>					
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu					
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)	1200			1200	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití				0	

Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu	0
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - <i>uved'te</i>	
<i>Všechny myši budou na konci pokusu usmrceny pomocí cervikální dislokace v celkové anestézii.</i>	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
<i>Některé dílčí experimenty na zvířatech, jako je např. stanovení imunomodulačního efektu anti-PD-1 na nádorové buňky nebo vliv na jednotlivé populace imunokompetentních buněk budou nahrazeny experimenty s nádorovými liniemi nebo izolovanými buňkami in vitro, což umožní snížit potřebu pokusných zvířat. Alternativní metody nám ovšem neumožňují studovat vývoj střevního mikrobiomu během indukce nádoru a jeho léčby, sledovat růst nádoru pod vlivem imunoterapie protilátkou anti-PD-1, změny jeho mikroprostředí, interakci nádoru a imunitního systému hostitele, ani vliv léčby na imunitní reakce hostitele proti nádoru.</i>	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>	
<i>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.</i>	
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>	
<i>Veškerá manipulace se zvířaty bude co nejohleduplnější a co nejméně narušující přirozené potřeby zvířat.</i>	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
<i>Dospělé laboratorní myši inbredních kmenů BALB/c a C57BL/6 jsou vhodným modelem pro studium experimentálních nádorů díky své genetické příbuznosti s používanými liniemi. Myši gnotobiotické (bezmikrobní a kolonizované definovanými mikroby) jsou vhodné pro studium interakcí mezi mikroby a hostitelem a umožňují přenos mikrobiomu i cílenou kolonizaci jedním typem mikroba.</i>	

- 1) Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu
- 2) Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „**nespecifikovaného savce**“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech