

NETECHNICKÉ SHRNU TÍ PROJEKTU POKUSŮ 105/2019

Název projektu pokusů

Analýza role aktivace interferonových drah v chemo- a imunoterapii akutní myeloidní leukémie na myším modelu.

Doba trvání projektu pokusů Do 31. 12. 2022

Klíčová slova - *maximálně 5* Akutní myeloidní leukémie, chemoterapie, interferon, protinádorová imunita

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

<input checked="" type="checkbox"/>	základní výzkum
<input type="checkbox"/>	translační nebo aplikovaný výzkum
<input type="checkbox"/>	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
<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 nebo odborná příprava
<input type="checkbox"/>	trestní řízení a jiné soudní řízení

Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem pokusů bude ověřit význam indukce imunogenní buněčné smrti chemoterapií a aktivace interferonových signálních drah na protinádorovou imunitu a jednotlivé složky imunitního systému s důrazem na aktivitu NK buněk.

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)

Budou získány nové poznatky o mechanismech účinku chemo- a imunoterapie leukemických onemocnění, zvláště o tom, jak jednotlivé složky imunitního systému mohou zprostředkovat účinky léčby. Obecně tyto pokusy přispějí k vývoji nových postupů pro léčbu leukémie a rozšíří naše znalosti o protinádorové imunitě.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

K experimentům budou použity imbrední C57BL/6 myši, jimž budou transplantovány syngenní nádorové buňky (rostoucí nebo prošlé imunogenní buněčnou smrtí). Syngenní vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožní sledovat parametry nádorového růstu a účinnost experimentální terapie a odpověď organismu za geneticky a imunologicky definovaných podmínek. Budou použity samci myšího kmene C57Bl/6, ve stáří 2-4 měsíců, celkem je plánováno max. 200 kusů na rok.

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

Imunoterapie a chemoterapie může mít částečně nežádoucí vedlejší účinky. Míra závažnosti je vzhledem k testování růstu nádorů střední. Zbytečnému utrpení zvířat bude zabráněno tím, že látky budou podávány v množství, která nebudou přímo toxická, dále častou kontrolou a anestezii při odběru krve. 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.

Alternativní metody nemohou nahradit navrhované pokusy, protože *in vitro* techniky nemohou postihnout komplexní *in vivo* odpověď – účinnost protinádorové terapie, změny v mikroprostředí nádoru, vliv na protinádorovou imunitu a imunitní systém obecně apod.

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 újm způsobené zvířatům na minimum.

Laboratorní kmeny myši jsou nejběžnějším druhem savců pro testování látek s potenciálním terapeutickým účinkem. K experimentům budou používány samci myšího kmene C57Bl/6, ve stáří 2-4 měsíců, kterým budou podkožně transplantovány syngenní nádory, což je standardní postup pro *in vivo* testování protinádorové imunity a také experimentální protinádorové terapie. Syngenní vztah mezi hostitelem a nádorovou buňkou umožňuje sledovat parametry imunitního systému, nádorového růstu a účinnost terapie za geneticky

definovaných podmínek. Počty zvířat v jednotlivých skupinách se řídí minimálními požadavky na statistickou průkaznost *in vivo* výsledků.