

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ 4/2019

Název projektu pokusů

Překonání nádorové chemoresistence polymerními konjugáty zajišťujícími selektivní transport cytostatik a inhibitorů Pg-p a STAT3 do solidních nádorů.

Doba trvání projektu pokusů

2019-2021

Klíčová slova - maximálně 5

Mnohočetná léková rezistence, P-glykoprotein, STAT3, cytostatika, HPMA kopolymerní konjugáty

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

x	základní výzkum
x	translační nebo aplikovaný výzkum
x	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 výzkum a vývoj polymerních konjugátů na bázi HPMA kopolymerů nesoucích kovalentně navázané cytostatikum (doxorubicin, docetaxel), inhibitor P-glykoproteinu (reversin 121, ritonavir) a STAT3 inhibitor (ritonavir, cucurbitacin I či jeho deriváty). Takové konjugáty mohou být schopny překonat chemorezistenci nádorů simultánním doručení cytostatik a inhibitorů molekulárních cílů odpovědných za necitlivost k těmto cytostatikům. V rámci tohoto projektu bude navržena struktura těchto konjugátů, které budou následně syntetizovány a otestovány in vitro a in vivo.

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)

Výsledky projektu mohou přispět ke zdokonalení léčby zhoubných nádorů.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Inbrední kmeny myši BALB/c, C57BL/6 a kongenní kmen B6 SJL, a dále v menším rozsahu DBA/2 jsou vhodné pro studium experimentálních myších nádorů a pro objasnění schopnosti hostitele reagovat proti nádoru při určitém způsobu léčby. Myši imunodeficitní (např. athymické nu/nu) nebo geneticky modifikované (např. RAG2 KO, tzv. SCID fenotyp) jsou vhodné pro analýzu růstu nádorů a vlivu léčby bez účasti imunitního systému hostitele, nebo jako hostitelské organismy pro nádorové buňky lidského původu. Transgenní myši OT-I a OT-II mohou být využity pro detailní studium specifické imunitní odpovědi proti nádoru. V průběhu projektu se předpokládá využití maximálně 2000 myší.

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

Zvířata mohou pocítit děletrvající mírnou bolest a diskomfort způsobený indukci a růstem nádoru nebo aplikací léčiv - míra závažnosti střední. Eutanázie, předání kadaverů do kafilerního boxu a jejich odvoz asanačním ústavem.

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 nám neumožňují sledovat komplexní děje, jako je vliv léčby na nádor a jeho mikroprostředí, ani imunitní odpověď hostitele proti nádoru; imunitní mechanismy hostitele přitom zásadně ovlivňují výsledek léčby. Zvířata budou používána v minimálních počtech, které umožní statistické vyhodnocení rozdílů mezi skupinami. Některé izolované mechanismy a děje mohou být studovány v experimentech in vitro (např. cytotoxický efekt polymerních konjugátů na nádorové buňky nebo ovlivnění izolované populace buněk imunomodulačními látkami); to umožní náhradu pokusů in vivo a snížení spotřeby laboratorních myší.

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

Experimentům bude předcházet důkladné studium již publikovaných vědeckých výsledků, aby se předešlo opakováním experimentů a nadměrné spotřebě zvířat. 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.

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.

Veškerá manipulace se zvířaty bude co nejohleduplnější a co nejméně narušující přirozené potřeby zvířat.