

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 33/2020

Název projektu pokusů

Vliv imunitního systému na homeostázu tenkého a tlustého střeva (GACR: 19-23154S)

Doba trvání projektu pokusů 2 roky

Klíčová slova - *maximálně 5* Imunitní systém, střevo, zánětlivé onemocnění, epitelální buňky

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

☒	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 navrženého projektu je charakterizovat imunitní procesy, které jsou důležité pro udržení správné homeostázy střevní tkáně, a které jsou esenciální pro správnou interakci se střevními bakteriemi. Projekt se detailně zaměřuje na objasnění úlohy imunitní signalizace na buňkách střevního epitelu v zánětlivých střevních onemocněních.

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)

Projekt je zaměřen na základní výzkum týkající vlivu imunitního systému na rozvoj zánětlivých onemocnění tlustého a tenkého střeva. Jelikož incidence těchto onemocnění u lidí v poslední dekádě narůstá, je detailní studium imunitních mechanismů ovlivňující vznik těchto onemocnění esenciální pro získání důležitých informací vedoucích k navržení cílených terapeutických zásahů do imunitního systému zabraňujícím vzniku a nebo omezujícím dopady těchto onemocnění.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

V navrženém projektu pokusu budou použity 4 druhy myších modelů: Rag1^{-/-}, Il17ra-fl/fl x Defa6i-Cre, Myd88-fl/fl x Foxn1-Cre, H2-Ab1-fl/fl x Villin-CreERT2. V případě myších modelů obsahující Cre, Cre-negativní myši budou použity jako negativní kontroly. Předpokládá se využití přibližně 100 experimentálních myší ročně.

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

U obou typů modelů zánětlivých onemocnění tlustého a tenkého střeva dochází k narušení integrity střevního epitelu a masivní aktivaci imunitního systému na mikrobiální obsah střev. Dochází k infiltraci imunitních buněk do střeva a k zánětlivému onemocnění, které často vede k poruše vstřebávání živin (ubývání na váze), vzniku průjmu či k přítomnosti krve ve stolici. Aby byly nežádoucí účinky u zvířat sniženy na minimum, stav myši bude pravidelně monitorován a při výrazném poklesu váhy (méně než 80% z původní váhy) nebo při výrazném zhoršení zdravotního stavu, budou myši okamžitě usmrceny cervikální dislokací. Z uvedených důvodů je navrhovaná míra závažnosti „závažná“. Po skončení pokusu zvířata nenabudou vědomí.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Pro specifické studium funkce imunitního systému v daném rozsahu není možné najít vhodnou eticky akceptovatelnou alternativu, která by zároveň splňovala požadavky na genetickou a fyziologickou blízkost k člověku.

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

Odběr orgánů, tkání a buněčných populací a celkové využití modelových zvířat bude omezeno na minimum umožňující statistické zpracování výsledků pokusu. Zároveň bude snaha o sdílení orgánů, tkání a buněčných populací mezi různými typy pokusů.

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.

Plánované experimentální myši jsou převážně transgenní modely umožňující tkáňové nebo buněčně specifické delece jednotlivých genů, které jsou k fyziologii myši mnohem šetrnější než delece těchto genů v celém organismu. Zároveň umožňují využití co nejmenšího počtu zvířat pro dosažení cílů tohoto projektu. Zvířata

budou usmrcena cervikální dislokací. Jen až bude zřejmé, že jsou zvířata mrtvá, budou vyjmuty patřičné orgány. V případě modelů zánětlivých střevních onemocnění budou myši pravidelně monitorovány a při výrazném poklesu váhy (méně než 80% z původní váhy) nebo při výrazném zhoršení zdravotního stavu, budou myši okamžitě usmrceny cervikální dislokací.