

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 36/2020	
Název projektu pokusů	
Analýza fenotypu myši současně deficientních v proteinech TANK a NAP1	
Doba trvání projektu pokusů	Do 31. 12. 2024
Klíčová slova - <i>maximálně 5</i>	TANK, NAP1, autoimunita, zánět,
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)	
Pochopení, jakým způsobem proteiny TANK a NAP1 modulují imunitní systém a jak zabraňují tvorbě autoimunitních nemocí. Tento projekt má rovněž objasnit, jak léčit autoimunitu v TANK/NAP1 deficientních myších.	
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)	
Autoimunitní onemocnění jsou velmi rozšířená v lidské populaci a představují zásadní zdravotní problém. Proto je nezbytné pochopit, jakým způsobem je vývoj autoimunitních chorob regulován. Tento projekt vychází z nečekané skutečnosti, že myši deficientní v proteinech TANK a NAP1 si vyvinou autoimunitní zánět. To implikuje zásadní, avšak redundantní roli těchto proteinů v prevenci autoimunity a regulaci imunitní tolerance. Nicméně mechanismus, jak tyto proteiny zabraňují autozánětlivé reakci je v současné době neznámá. Tento projekt umožní pochopit jejich roli. Zároveň má tento projekt za úkol nalézt přístup, jak tuto autoimunitu pozorovanou v TANK/NAP1 deficientních myších léčit. Pokud se podaří skutečně zachránit fenotyp těchto myši blokadou určité části imunitního systému, může tento výzkum přispět k léčbě lidských autoimunitních chorob.	
Druhy a přibližné počty zvířat , jejichž použití se předpokládá	
V projektu budou použity myši kmene C57Bl/6J deficientních v proteinech TANK a NAP1, které si postupem času vyvinou autoimunitu. V celé době trvání projektu se předpokládá narození asi 200 myší s tímto genotypem. Navíc budou analyzovány myši deficientní v TANK/NAP1 a také postrádající imunologicky důležité proteiny TNFR1, MyD88, CD3, nebo exprimující současně enzymaticky inaktivní RIP1. Od každého myšího kmene (triple KO) se bude analyzovat maximálně 200 myší za dobu trvání projektu. Celková maximální spotřeba myší za dobu trvání projektu tak bude 1200.	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu? Střední – myši současně deficientní v proteinech TANK a NAP1 si postupem času vyvinou autoimunitní onemocnění, které se projevuje dermatitidou a orgánovou infiltrací imunitními buňkami. Nicméně většina myší bude usmrcena před etablováním tohoto onemocnění, které začne být plně patrné až kolem 6 měsíců věku. Myši budou pravidelně monitorovány a v případě zjevných známek nepohody usmrceny. U TANK/NAP1 DKO myší nakřížených na CD3ε KO, TNFR1 KO, MyD88 KO nebo RIP1 enzymaticky inaktivní se očekává buď nezměněná nebo výrazně mírnější forma autoimunitního onemocnění.	
Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)	
Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat. Při studiu autoimunitního zánětu u TANK/NAP1 deficientních myší a hledání přístupů potenciální léčby nelze pokusy na zvířatech nahradit. Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.	

Pro experimenty budou použity minimální počty myší, které umožní provést statistickou analýzu dat. Vzhledem k nízké frekvenci s jakou se DKO rodí, budou v pokusech využity všechna narozená mláďata.
Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlíte volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.
Vysvětlíte obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.
Myši budou chovány v optimálních podmínkách, které jsou stanoveny současnými regulacemi EU a místními zákony a vyhláškami. Myši budou pravidelně kontrolovány a ošetřovány proškoleným personálem zvěřince.