

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Mechanismy T buněčné tolerance

Doba trvání projektu pokusů v měsících

55

Klíčová slova

Autoimunita

Regulační T lymfocyty

Buněčná smrt

signalizace přes TNF

Signalizace přes MyD88

Účely projektu pokusů

Základní výzkum: Imunitní systém [PB7]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Autoimunitní onemocnění vznikají v důsledku narušené tolerance imunitního systému k vlastnímu tělu. Jednou z příčin může být chybná funkce regulačních T lymfocytů (Treg), které fungují jako inhibitory imunitních reakcí proti vlastním tkáním. Otázkou však zůstává, jaká je role programované buněčné smrti v rozvoji těchto autoimunit.

Naše hypotéza je, že inhibice buněčné smrti může předejít autoimunitě vzniklé v důsledku selhání centrální tolerance. Za tímto účelem budeme testovat, zda je možné předejít autoimunitě v myších, které nemají Treg buňky tím, že zainhibujeme (i) buněčnou smrt, (ii) signalizaci přes cytokin TNF, což je zásadní aktivátor buněčné smrti, nebo (iii) samotnou indukci TNF.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Selhání centrální tolerance vede k napadení vlastních tkání imunitním systémem a tím k rozvoji různých zánětlivých onemocnění, které jsou v současné době poměrně běžné. Tento výzkum má za úkol ověřit, zda je možné předejít rozvoji autoimunitních zánětů inaktivací kináz RIP1 a IRAK4. Pokud je tato hypotéza správná, terapeutická inhibice těchto kináz může představovat vhodný cíl pro léčbu autoimunit vzniklých v důsledku přílišné aktivity imunitního systému.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

Myši budou geneticky modifikované a budou mít narušenou imunitní toleranci z důvodu deficiencie Treg buněk. Většina experimentů má za úkol zjistit, zda současné odstranění prozánětlivé signalizace nebo buněčné smrti může napravit rozvoj autoimunitních onemocnění. Myši budou chovány v optimálních podmínkách a progresse autoimunitního zánětu v různých tkáních bude probíhat až po usmrcení zvířat.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Deficience v Treg buňkách ve výsledku vede k rozvoji multiorgánového autoimunitního zánětu. Většina myších linií však bude připravena s tím, že současné zastavení buněčné smrti a prozánětlivé signalizace buďlepší, nebo zcela napravit pozorovanou autoimunitu.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
myš laboratorní (Mus musculus) [A1]	0	250	450	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat		
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty

Zvířata budou pouze pozorována a poté budou usmrcena a budou analyzovány vzorky tkání.

Uplatňování 3R

Nahrazení používání zvířat

Jedná se o studium, jakým způsobem buněčná smrt ovlivňuje autoimunitu v případě selhání centrální tolerance a jak je možné tomuto selhání předcházet. Autoimunity jsou velmi komplexní a navrhovanou hypotézu nelze ověřit jinak, než studiem požadovaných myších modelů.

Omezení používání zvířat

Předpokládáme napravení autoimunity u jednotlivých myších kmenů, které kromě deficiencie v Treg buňkách rovněž postrádají buď zásadní regulátory prozánětlivé signalizace nebo mají defekt v indukci buněčné smrti. Pro získání statistické signifikance při ověřování naší hypotézy předpokládáme analýzu několika desítek jedinců od každého genetického pozadí.

Šetrné zacházení se zvířaty

Zvířata budou pozorovány na denní bázi pro zjištění, zda u nich dochází k rozvoji autoimunity. Pokud budou mít syndrom autoimunitního zánětu, budou usmrcena. Průběh autoimunity bude studován po usmrcení ex vivo na izolovaných orgánech.

Použité druhy zvířat - vysvětlení

Mus musculus je běžně používané laboratorní zvíře, které má rozvinutý imunitní systém a je vhodné na tento typ studia.