

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 70/2020 upravené podle PR 2020/569					
Název projektu pokusů					
Regulace TNF-indukovaných odpovědí.					
Doba trvání projektu pokusů - v měsících			do 31.12.2024, 53 měsíců		
Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾			TNF, autoimunita, zánět		
Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností					
☒	základní výzkum				
☐	translační a aplikovaný výzkum				
☐	legislativní účely a běžná výroba	kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)			
☐		jiné zkoušení účinnosti a tolerance			
☐		zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie			
☐		běžná výroba			
☐	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat				
☐	zachování druhů				
☐	vyšší vzdělávání				
☐	odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí				
☐	trestní řízení a jiné soudní řízení				
☐	udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech				
Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb					
Pochopení, jakým způsobem je regulovaná systémová odpověď na TNF.					
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)					
Autoimunitní onemocnění jsou velmi rozšířená v lidské populaci a představují zásadní zdravotní problém. Proto je nezbytné pochopit, jakým způsobem je vývoj autoimunitních chorob regulován. Jedním z hlavních regulátorů imunitního systému a autoimunitních onemocnění je cytokin TNF. Přílišná produkce nebo špatná signalizace přes tento cytokin může vést k autoimunitním onemocněním. Z toho důvodu je nezbytné pochopit, jaké molekulární dráhy ovlivňují signální odpověď na tento protein. Tento projekt povede k novým poznatkům, jak funguje signalizace přes TNF receptor a nastíní cestu k novým terapeutickým přístupům, jak regulovat TNF-indukované odpovědi.					
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání					
Myši budou injektovány i.v. jednou subletální dávkou TNF a bude sledována systémová odpověď po dobu 48 hodin. Po ukončení experimentu, maximálně 48 hodin, budou myši usmrceny.					
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
U zdravých myši nemá subletální dávka TNF výraznější negativní dopady. U myších modelů, které nejsou schopny regulovat buněčnou odpověď na TNF může dojít k apatii, třesu a v krajních případech může dojít k silné autoimunitní reakci a úmrtí.					
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu					
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Myš laboratorní (Mus musculus)	400		200	200	
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu					0

Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu	0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty - <i>uved'te</i>	
Uplatňování 3R	
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>	
Při studiu systémové reakce způsobené cytokinem TNF nelze pokusy na zvířatech nahradit.	
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>	
Pro experimenty budou použity minimální počty myši, které umožní provést statistickou analýzu dat. Bude použito 6-8 jedinců na experimentální skupinu.	
Šetrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>	
Myši budou chovány v optimálních podmínkách, které jsou stanoveny současnými regulacemi EU a místními zákony a vyhláškami. Během experimentu budou myši pozorovány na vývoj známek akutní autoimunitní reakce.	
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>	
V projektu budou použity myši kmene C57Bl/6J deficientních v proteinech TANK a NAP1 nebo obou proteinech, dále myši deficientní v CD3 a exprimující DEREK transgen, buď samostatně, nebo nakřížené na myší linii deficientní v MyD88 nebo exprimující inaktivní RIP1 kinázu.	

¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu

²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „nespecifikovaného savce“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech