თაგვის მოდელები და მათი მნიშვნელობა დაავადებათა პათოგენეზის კვლევისათვის

თამარ კაპანაძე

ნეფროლოგიისა და ჰიპერტენზიის კლინიკა,
ჰანოვერის უმაღლესი სამედიცინო სკოლა

Medizinische Hochschule
Hannover

თაგვებსა და ადამიანებზე... ანუ, საიდან დაიწყო ყველაფერი?

1. თაგვი (*Mus musculus*), როგორც საცდელი ორგანიზმი პირველად გამოიყენეს მე-19 საუკუნეში, გენეტიკური ექსპერიმენტებისათვის.
2. პირველი შედეგიანი ექსპერიმენტი თაგვზე ჩატარდა 1902 წელს, ლუსიენ კენოს მიერ (ე.წ. კენოს ცდა, თაგვებში ბეწვის შეფერილობის დამემკვიდრების გამოსაკვლევად). მოგვიანებით ასევე კენომ დაამტკიცა 1 ლოკუსში 2 სხვადასხვა ალელის არსებობა თაგვებში.
3. პირველი ტრანსგენული თაგვი, რომელიც მიღებულ გენეტიკურ ცვლილებებს გადასცემდა შთამომავლობას, მიიღეს 1981 წელს.

თაგვებზე ექსპერიმენტირების Pro ..

1. გენომი სრულადაა სეკვენირებული
2. გენების 95% ადამიანის მსგავსია და ამის გამო, ასევე მსგავსია იმუნური სისტემაც.
3. გენეტიკური მსგავსების გამო, თაგვებსა და ადამიანებს ჰყავთ ერთი და იგივე პათოგენები.
4. შესაძლებელია თაგვის გენომის გენეტიკური მანიპულაციები, რაც იძლევა ბევრი სხვადასხვა დაავადების მოდელის შემუშავების საშუალებას.
5. მარტივია ex vivo ემბრიოლოგიური მანიპულაციები (კრიოპრეზერვაცია, in vitro განაყოფიერება და სხვ.)
6. შესაძლებელია წმინდა (ინბრედული) ხაზების გამოყვანა, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის ექსპერიმენტში ზუსტი და განმეორებადი შედეგების მიღების ალბათობას. ასევე, შესაძლებელია, ერთი და იგივე ხაზის რამდენიმე თაგვის ქსოვილების&უჯრედების შერევა, გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით.
7. შემუშავებულია "გაადამიანურებული თაგვის" (ე.წ. Humanized mouse) მოდელები, ხოლო იმუნოსუპრესიულ თაგვებში შესაძლებელია ქსენოტრანსპლანტაცია-ადამიანის ქსოვილების გამოზრდის ჩათვლით.
8. თაგვის 1 წელი უტოლდება ადამიანის დაახლოებით 30 წელს, მაშასადამე, 2-3 წლის განმავლობაში შესაძლებელია სრული სასიცოცხლო ციკლის ანალიზი.
9. სწრაფად აღწევს სქესობრივ სიმწიფეს (დაახლოებით 5-6 კვირის ასაკში), მაკეობის ხანგრძლივობა მხოლოდ 3 კვირაა და იძლევა მრავალრიცხოვან შთამომავლობას, რომელიც 4 კვირის ასაკში მზადაა დამოუკიდებლად არსებობისათვის.
10. მცირე ზომებისა და არააგრესიულობის გამო, იოლი და იაფია შენახვა, მანიპულირება და ტრანსპორტირება.

.....et Contra

1. წმინდა ხაზის თაგვებში მინიმალურია გენეტიკური ცვალებადობა, რაც, ჩვეულებრივ, დამახასიათებელია ადამიანისათვის.
2. სხვადასხვა საარსებო გარემოსა და ქცევითი თავისებურებების გამო, თაგვი გაცილებით უფრო მედეგია სხვადასხვა ინფექციების მიმართ, ვიდრე ადამიანი. ასევე, ანთებითი პროცესებიც განსხვავებულად მიმდინარეობს. ამის გამო, ვერ ხერხდება ისეთი ანთებითი მოდელების შემუშავება, რომელიც სრულად ასახავს ადამიანში მიმდინარე პათოლოგიურ პროცესებს.
3. სხვადასხვა წმინდა ხაზის თაგვები განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ამა თუ იმ პათოლოგიურ მოვლენაზე (ინფექცია, ალერგიული რეაქციები, სიმსივნე და სხვ.) რეაგირების მხრივ.
4. ტრანსგენური/ნოკაუტი თაგვები მიიღება კონკრეტულ წმინდა ხაზებში. ამის გამო, კომბინირებული კვლევების შემთხვევაში (როცა გამოიყენება გენეტიკურად განსხვავებულ სხვადასხვა წმინდა ხაზებზე მიღებული მუტანტები) დასკვნის გამოტანა გართულებულია.
5. გენეტიკური მანიპულაცია გავლენას ახდენს სხვა გენების ექსპრესიაზეც და იწვევს დამატებით არასასურველ ცვლილებებს, მ.შ. ნაყოფიერების დაქვეითებას, არანორმალურ ქცევებს, სიმსივნის განვითარებას, მომატებულ მგრძნობელობას ინფექციების მიმართ იმუნოსუპრესიულ მოდელებში და სხვ.
6. ზემოხსენებული მიზეზის გამო ზოგჯერ გართულებულია სხვადასხვა ტრანსგენური/ნოკაუტი თაგვების შეჯვარება (ორმაგი ტრანსგენის/ნოკაუტის მიღების მიზნით)
7. ტრანსგენური/ნოკაუტი თაგვების მიღება ითხოვს ბევრს დროს და დიდ ხარჯს, რის გამოც ფასი მაღალია. ასევე, რიგ შემთხვევებში, მიუწვდომელია ღია კომერციული საცავებიდან (Jackson, Taconic და ა. შ.) და მოპოვება მოითხოვს პირად კონტაქტებს.
8. გენების დაახლოებით 15%-ის ნოკაუტი ემბრიონულ-ლეთალურია, რის გამოც მოდელის მიღება ვერ ხერხდება და ნოკაუტირების სამართავად საჭირო ხდება დამატებითი გენეტიკური მანიპულაციები (ე.წ. Conditional&Inducible knockouts), რაც ზრდის დროსა და ხარჯებს.
9. ცხოველების, მ.შ. თაგვის საექსპერიმენტოდ გამოყენება რეგულირდება კანონმდებლობით, რომელიც განსხვავდება ქვეყნებს შორის და დამატებით სირთულეს ქმნის დროისა და ექსპერიმენტების შინაარსის (მაგ. პარაბიოზის შემთხვევაში) თვალსაზრისით.

იმუნოლოგიურ კვლევებში ყველაზე ხშირად გამოყენებული წმინდა ხაზები

ხაზის სახელწოდება	ბეწვის შეფერილობა
SV129	აგუტი
BALB/c	ალბინო
C57BL/6 (B6)	შავი
C57BL/10 (B10)	შავი
C3H	აგუტი
DBA/2	ღია ყავისფერი
FVB/N	ალბინო
Akr	ალბინო

თაგვის ალოანტიგენები

წმინდა ხაზი	MHC ჰაპლოტიპი	კლასიკური MHC I (Ia)			კლასიკური MHC II		არაკლასიკური MHC I	
		H-2K	H-2D	H-2L	H-2A	H-2E	Qa-2	Qa-1
SV129	b	b	b	null	b	k	a	b
Balb/cJ	d	d	d	d	d	d	a	b
C3H/He	k	k	k	null	k	k	b	b
C57BL/6	b	b	b	null	b	null	a	b
C57BL/10	b	b	b	null	b	null	a	b
DBA/2	d	d	d	d	d	d	a	b
FVB/N	q	q	q	q	q	q		
Akr	k	k	k	null	k	k	b	b

პრაქტიკული მნიშვნელობა

- ქსოვილებისა და ორგანოების ტრანსპლანტაცია
- უჯრედების გადასხმა (ე.წ. Adoptive transfer): გამოიყენება დიფერენცირების შესასწავლად, ასევე, მიგრაციისა და ფუნქციური კვლევებისათვის
- ექსპერიმენტის დროს: ანტისხეულის სწორად შერჩევა

თაგვის ალოანტიგენები

წმინდა ხაზი	CD8		CD45 (Ly5)	Thy1 (CD90)
	CD8a	CD8b		
SV129	2	2	2	2
Balb/cJ	2	2	2	2
C3H/He	1	2	2	2
C57BL/6	2	2	2	2
C57BL/10	2	2	2	2
DBA/2	1	2	2	2
FVB/N	2	2		1
Akr	1	1	2	1

- CD8: მოიპოვება ციტოტოქსიკურ T უჯრედებზე, დენდრიტულ უჯრედებზე, NK უჯრედებზე.
- CD45: ექსპრესირებულია ყველა ლეიკოციტზე (ე.წ. Leucycyte common antigen), არ მოიპოვება მომწიფებულ ერითროციტებსა და თრომბოციტებზე. აქვს 2 ალელური ფორმა: Ly5.1, Ly5.2. გამოიყენება ტრანსფერის დროს, დონორისა და რეციპიენტის უჯრედების განსასხვავებლად, ასევე, ძვლის ტვინის ქიმერების მომზადებისა და პარაბიოზის ცდებში.
- Thy1: მოიპოვება T უჯრედებსა და თიმოციტებზე. აქვს 2 ალელური ფორმა: Thy1.2, Thy1.2. გამოყენება Ly5.1/Ly5.2 ანალოგიურია. უპირატესობა ენიჭება, როცა კვლევის ობიექტი T უჯრედებია.

მოდელების ზოგადი კლასიფიკაცია

იმუნოდეფიციტის მოდელები

მოდელი	მექანიზმი	იმუნოდეფიციტი და ფენოტიპი	პრაქტიკული მნიშვნელობა
Nude (nu/nu)	დეფექტი *Foxn1* გენში, რომელიც აუცილებელია თიმუსის ეპითელური უჯრედების დიფერენცირებისა და მთლიანი ორგანოს განვითარებისათვის	➢ არ გააჩნიათ თიმუსი და ფუნქციური T უჯრედები. ➢ არ გააჩნიათ ბეწვის საფარი	➢ სიმსივნისა და ტრანსპლანტაციის კვლევები
SCID	რეცესიული მუტაცია მე-16 ქრომოსომაში მდებარე *Prkdc* გენში, რომელიც აკოდირებს V(D)J რეკომბინაციაში მონაწილე დნმ-დამოკიდებულ პროტეინკინაზას.	➢ ჰიპოპლაზიური ლიმფოიდური ორგანოები და ქსოვილები ➢ არ ხდება T და B უჯრედების მომწიფება ➢ კომპლემენტის აქტივაციის დეფექტი ➢ მგრძნობიარობა მაიონებელი რადიაციის მიმართ (დნმ-ს რეპარაციის დეფექტის გამო).	➢ V(D)J რეკომბინაცია, ➢ ლიმფოციტების განვითარება ➢ სიმსივნისა და ქსენოტრანსპლანტაციური მოდელები ➢ ადამიანის ლიმფოციტების ტრანსფერი (Hu-PBL-SCID)
Rag-1 Rag-2	V(D)J რეკომბინაციაში მონაწილე RAG ცილების მაკოდირებელი *Rag1* ან *Rag2* გენების ნოკაუტი	➢ ჰიპოპლაზიური ლიმფოიდური ორგანოები და ქსოვილები ➢ არ ხდება T და B უჯრედების მომწიფება ➢ დენდრიტული უჯრედების ფუნქციის დეფექტი	➢ V(D)J რეკომბინაცია, ➢ ლიმფოციტების განვითარება ➢ სიმსივნისა და ქსენოტრანსპლანტაციური მოდელები

იმუნოდეფიციტის მოდელები

მოდელი	მექანიზმი	იმუნოდეფიციტი და ფენოტიპი	პრაქტიკული მნიშვნელობა
XID	დეფექტი *Btk* გენში, რომელიც აკოდირებს B უჯრედების განვითარებისათვის მნიშვნელოვან ბრუტონის თიროზინკინაზას	➢ B-ლიმფოპენია, IgM დაბალი ტიტრი ➢ დაქვეითებული იმუნიტეტი პოლისაქარიდული ანტიგენების მიმართ	➢ ადამიანის X-თან შეჭიდული აგამა-გლობულინემიის მოდელი
Motheaten	ჰომოზიგოტური მუტაცია Ptpn6, გენში, რომელიც აკოდირებს SHP1 თიროსზინფოფატაზას	➢ ჰუმორული და უჯრედული იმუნური პასუხის დეფექტი ➢ $CD8^+$ T და NK-ლიმფოპენია ➢ აუტოიმუნური დავადებები ➢ კანის დაზიანება, ფოლიკულიტი ➢ ჰიპერგამაგლობულინემია	➢ აუტოიმუნური დაავადებების კვლევა ➢ აპოპტოზის კვლევა
Beige (*Lyst*^{bg})	მუტაცია მე-13 ქრომოსომაში, რომელიც იწვევს გრანულების (მ.შ. ლიზოსომურის) დეფექტს	➢ ნეიტროფილების ქემოტაქსისისა და ფუნქციური აქტივობის დაქვეითება ➢ NK- და $CD8^+$ T უჯრედების დაქვეითებული ციტოტოქსიკური აქტივობა ➢ მომატებული მგრძნობელობა ვირუსული და ბაქტერიული ინფექციების მიმართ	➢ ჩედიაკ-ჰიგასის დაავადების მოდელი

იმუნოდეფიციტის მოდელები

მოდელი	მექანიზმი	იმუნოდეფიციტი და ფენოტიპი	პრაქტიკული მნიშვნელობა
ციტოკინების მაკოდირებელი გენების ნოკაუტი (IL-2, TNF-a, IFN-g, IL-10 და სხვ.)		➢ სხვადასხვა იმუნური უჯრედების არასრულყოფილი მიგრაცია, პროლიფერაცია და აქტივაცია, ➢ ანემია (IL-2), ნაწლავების ანთებითი დაავადებები (IL-2, IL-10)	➢ იმუნურ პასუხსა და ამა თუ იმ დაავადების განვითარებაში ცალკეული ციტოკინის როლის დადგენა.
რეცეპტორის ნოკაუტი (ციტოკინებისა და ქემოკინების რეცეპტორები, ინტეგრინები, MHC, BCR, TCR და სხვ.)		➢ სხვადასხვა იმუნური უჯრედების არასრულყოფილი მიგრაცია, პროლიფერაცია და აქტივაცია, ➢ ნაწლავების ანთებითი დაავადებები (TCR ko)	➢ იმუნურ პასუხსა და ამა თუ იმ დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი სასიგნალო გზების ანალიზი.
lpr/lpr, gld/gld	Fas (lpr) და FasL (gld) მაკოდირებელი გენების ნოკაუტი	➢ ლიმფოპროლიფერაციული დაავადება, ➢ აუტოიმური დაავადებები ➢ იმუნოდეფიციტი	➢ აუტოიმუნური და ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებების შესწავლა

სიმსივნის მოდელები

მოდელი	მექანიზმი	უპირატესობა	ნაკლი
გადანერგვითი (ტრანსპლანტაციური)	ექტოპური: სიმსივნე ინერგება მისგან განსხვავებული წარმოშობის ქსოვილში (ძირითადად-კიდურის კანქვეშ, იშვიათად-თირკმლის კაპსულის ქვეშ) ორთოტოპური: სიმსივნე ინერგება იგივე ორგანოში, რომლის ქსოვილიდანაც წარმოდგება თავად	➢ სიმარტივე, ➢ სიიაფე, ➢ სწრაფი ზრდა და ზრდის აღრიცხვის სიიოლე, ➢ შედეგების მაღალი განმეორებადობა ➢ ასაკისა და სქესისაგან დამოუკიდებლობა ➢ უნილოკალური (ერთი-ინექციის წერტილიდან) წარმოშობა	➢ არათავისთავადი წარმოშობა ➢ სწრაფი ზრდა ➢ პრემორბიდული (მაგ. ანთებითი) ფონის არარსებობა ➢ ზოგიერთი უჯრედული ხაზის ძლიერი იმუნოგენურობა, რაც შეუძლებელს ხდის იმუნოკომპეტენტურ თაგვში სიმსივნის მიღებას. ➢ იშვიათად მეტასტაზირება ➢ ჰისტოპათოლოგიური შეუსაბამობა ადამიანის სიმსივნეებთან ➢ ორთოტოპულის შემთხვევაში: ქირურგიული პროცედურის საჭიროება.
კარცინოგენით გამოწვეული	ქიმიური რადიაციული	➢ სიმარტივე ➢ ნელი ზრდა ➢ გამომწვევი მიზეზების შესაბამისობა ბუნებრივთან ➢ სიმსივნის „ავტოქთონურობა“ ➢ მოსახერხებელია სიმსივნისა და იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედების შესასწავლად ➢ ახასიათებს მეტასტაზირება	➢ ნელი ზრდა ➢ ზედამხვედველობის სირთულე და სიძვირე (რენტგენის, Pet/CT საჭიროება) ➢ თანმდევი გენეტიკური დეფექტების არცოდნა ➢ მაღალი ჰეტეროგენურობის გამო საჭიროებს მრავალრიცხოვან ექსპ. ჯგუფებს ➢ ეფექტურობა დამოკიდებულია სქესზე, ასაკსა და წმინდა ხაზის ტიპზე
მოზაიკური	გენეტიკურად მოდიფიცირებული ღერო-უჯრედების ორთოტოპული გადანერგვა თაგვში, წინასწარი ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობის ფონზე	➢ შედარებით ზუსტად ასახავს კარცინოგენეზს in situ. ➢ სქესისა და ასაკისაგან დამოუკიდებელია	➢ ძვირი და შრომატევადია, ემბრიონული ორგანოების გამოყენების გამო. ➢ ცალკეულ შემთხვევებში, ვერ ხერხდება იმუნურ სისტემასთან ურთიერთქმედების გამოკვლევა

სიმსივნის მოდელები

მოდელი	მექანიზმი	უპირატესობა	ნაკლი
გენეტიკურად მოდიფიცირებული (სპონტანური ან გამოწვეული)	პროტოონკოგენის ექსპრესია, სიმსივნის სუპრესორი გენების ნოკაუტი	➢ იძლევა პათოგენეზში კონკრეტული პროტოონკოგენის ან სიმსივნის სუპრესორი გენის როლის შესწავლის საშუალებას	➢ მოდელის შექმნა რთული და ძვირია, უკვე არსებული მოდელი-ხშირად მიუწვდომელი და მოითხოვს პირად კონტაქტებს ➢ ნელი ზრდის გამო ექსპერიმენტი დიდ დროს მოითხოვს. ➢ ზედამხვედველობა რთული და ძვირია (რენტგენის, Pet/CT საჭიროების გამო) ➢ ეფექტურობა დამოკიდებულია სქესზე, ასაკსა და წმინდა ხაზის ტიპზე ➢ სიმსივნის მულტილოკალურობამ რიგ შემთხვევებში შესაძლოა გართულოს იმუნურ სისტემასთან სიმსივნის ურთიერთქმედების შესწავლა
	ვირუსული ანტიგენების ექპრესია	➢ წარმოადგენს ქრონიკული ვირუსული ინფექციის საფუძველზე აღმოცენებული სიმსივნური დაავადების ცხოველურ მოდელს (HCV, HBV)	
	ორგანოს ფუნქციონირებასთან ასოცირებული გენების ნოკაუტი	➢ წარმოადგენს ქრონიკული სტერილური ანთებით გამოწვეული კარცინოგენეზის მოდელს	
		➢ ყველა შემთხვევაში, სიმსივნე მულტილოკალურია და მოიცავს მთელ ორგანოს ➢ ახასიათებს მეტასტაზირება ➢ ადამიანის დაავადების მსგავსად, ძლიერ ჰეტეროგენულია აღძვრის, ანტიგენური შენების, ჰისტოპათოლოგიის მხრივ ➢ ნელი განვითარების გამო, იძლევა იმუნურ სისტემასთან ურთიერთქმედების შესწავლის საშუალებას	

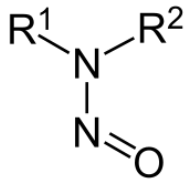
თაგვის სიმსივნური უჯრედული ხაზები

სახელწოდება	წარმოშობა	გენეტიკური საფუძველი	ზრდა	სელექცია	მოდიფიკაციები
CT-26	მსხვილი ნაწლავის კარცინომა	Balb/c	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	მოდელური ანტიგენები (OVA, HA) GM-CSF
BNL	ღვიძლის კარცინომა	Balb/c	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	
4T1	სარძევე ჯირკვლის კარცინომა	Balb/c	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	
B16 (MHC I^{+}) B78H1 (MHC I^{neg})	მელანომა	C57BL/6	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	მოდელური ანტიგენები (OVA, OVA-K^{b}) GM-CSF, M-CSF, Flt3L, Tk,
EL-4	T ლიმფომა	C57BL/6	სუსპენზია	საჭიროების მიხედვით	
EG-7	T ლიმფომა	C57BL/6	სუსპენზია	G418	OVA-თი ტრანსფიცირებული EL-4
RIL-175	ღვიძლის კარცინომა	C57BL/6	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	მოდელური ანტიგენები (OVA) GM-CSF, CXCL1
344SQ	ფილტვის ადენოკარცინომა	SV129	ადჰეზიური	საჭიროების მიხედვით	
Bw-Sp3	T ლიმფომა	Akr	სუსპენზია	საჭიროების მიხედვით	

ქიმიური კარცინოგენეზი

ორგანო	ნივთიერება
კანი	7,12-დიმეთინბენზ[α]ანთრაცენი(DMBA) + 2-O-ტერტრადეკანოილფორბოლ-13-აცეტატი (TPA)
ფილტვი	ნიტროზოამინები
ღვიძლი	➢ ვინილქლორიდი ➢ დიეთილნიტროზოამინი (DEN)
სარძევე ჯირკვალი	N-ნიტროზო-N-მეთილშარდოვანა
მსხვილი ნაწლავი	➢ დიმეთილჰიდრაზინი ➢ ნიტროზოამინები ➢ აზოქსიმეთანს (AOM)+დექსტრანნატრიუმსულფატი (DSS)
შარდის ბუშტი	არომატული ამინები

ქიმიური კარცინოგენეზი



ნიტროზოამინის ჯგუფი

შემცველობა

- შებოლილი/ნიტრიტით კონსერვირებული საკვები პროდუქტები
- თამბაქოს ნაწარმი (განსაკუთრებით, ე.წ. საღეჭი თამბაქო).

კარცინოგენეზის მექანიზმი

- P450/CYP2E1 იწვევს DEN ჰიდროქსილირებას და ეთილდიაზონიუმის იონის წარმოქმნას.
- ეთილდიაზონიუმის იონი ურთიერთქმედებს უჯრედის დნმ-სთან და წარმოქმნის ეთილგუანინს.
- ეთილგუანინის ამოჭრა იწვევს დნმ-ს დაზიანებას და რეპარაციის პროცესის გააქტიურებას, რა დროს მომხდარი შეცცომებიც ხდება კარცინოგენეზის მიზეზი.

აუტოიმუნური დაავადებების მოდელები

Type of Mouse Model	Mouse Model	Human Disease
Spontaneous	NOD	Type 1 diabetes
Spontaneous	(NZB × NZW)F1, MRL/lpr	SLE
Induced	Experimental autoimmune encephalytis in SJL	Multiple sclerosis
Induced	Collagen-induced arthritis in DBA/1	Rheumatoid arthritis
Transgenic	*Bcl-2* transgene	SLE
Knockout	$Apcs^{-/-}$	SLE

ანთებითი მოდელები

მოდელი	გამოწვევის გზა	მექანიზმი	ანალოგი
ექსპერიმენტული ენცეფალომიელიტი	იმუნიზაცია ნერვული ქსოვილის ცილებით , მიელინის ძირითადი ცილით (Myelin Basic Protein, MBP) ან MOG პეპტიდით	$CD8^+T$&$CD4^+T$უჯრედული აგრესია ნეირონების მიელინური გარსის წინააღმდეგ	გაფანტული სკლეროზი
კოლიტი	DSS (per os)	ბაზალური კრიპტების დაზიანება, რაც იწვევს თანდაყოლილი იმუნური სისტემის აქტივაციას	ნაწლავის ანთებითი დაავადება (Inflammatory Bowel Disease, IBD)
	2,4,6 ტრინიტრო ბენზენსულფონმჟავა (TNBS) ეთანოლში. რექტალური ინექცია	Th1 ანთება SJL/J თაგვში Th2 ანთება Balb/c-ში	
	ოქსაზოლონი (რექტალური ინექცია)	Th2-დამოკიდებული (IL-4, 5, 13) იმუნური რეაქცია	
	Clone4 CD8+ T ლიმფოციტებ ის ტრანსფერი VIIIinHA თაგვში	$CD8^+T$ უჯრედული აგრესია ნაწლავის ეპითელიუმის წინააღმდეგ	
ჰეპატიტი	კონკანავალინ A (ინტრავენური)	ღვიძლის $CD4^+T$ უჯრედებისა და iNKT უჯრედების აქტივაცია	აუტოიმუნური ჰეპატიტი
	α-GalCer (ინტრავენური)	ღვიძლის iNKT უჯრედების აქტივაცია	ვირუსული ჰეპატიტი
	ეთილის ალკოჰოლი (per os)	ნეიტროფილური ინფილტრაცია, $CD4^+T$ უჯრედებისა და iNKT უჯრედების აქტივაცია	ალკოჰოლური ჰეპატიტი
	CCl_4	ჰეპატოტოქსიკურობა. ღვიძლის უჯრედების ნეკროზი და რეგენერაციის აქტივაცია, რაც საბოლოოდ იწვევს ფიბროზს	ღვიძლის ფიბროზი&ციროზი

ანთებითი მოდელები

მოდელი	გამოწვევის გზა	მექანიზმი	ანალოგი
LPS-ის ინექცია (ინტრავენული, ინტრაპერიტონული)		მიელოიდური უჯრედების გენერალიზებული აქტივაცია	სეფსისი (?)
თიოგლიკოლატის ინექცია (ინტრაპერიტონული)		პერიტონეუმის მაკროფაგების აქტივაცია	პერიტონიტი
ფსორიაზი	Aldara-ს ექსპოზიცია კანზე	ალდარა წარმოადგენს TLR7/8 აგონისტს, რაც იწვევს ამ რეცეპტორის მქონე დენდრიტული უჯრედებისა და მაკროფაგების აქტივაციას, რომლებიც, თავის მხრივ, ააქტიურებენ Th17 T უჯრედებს.	ფსორიაზი

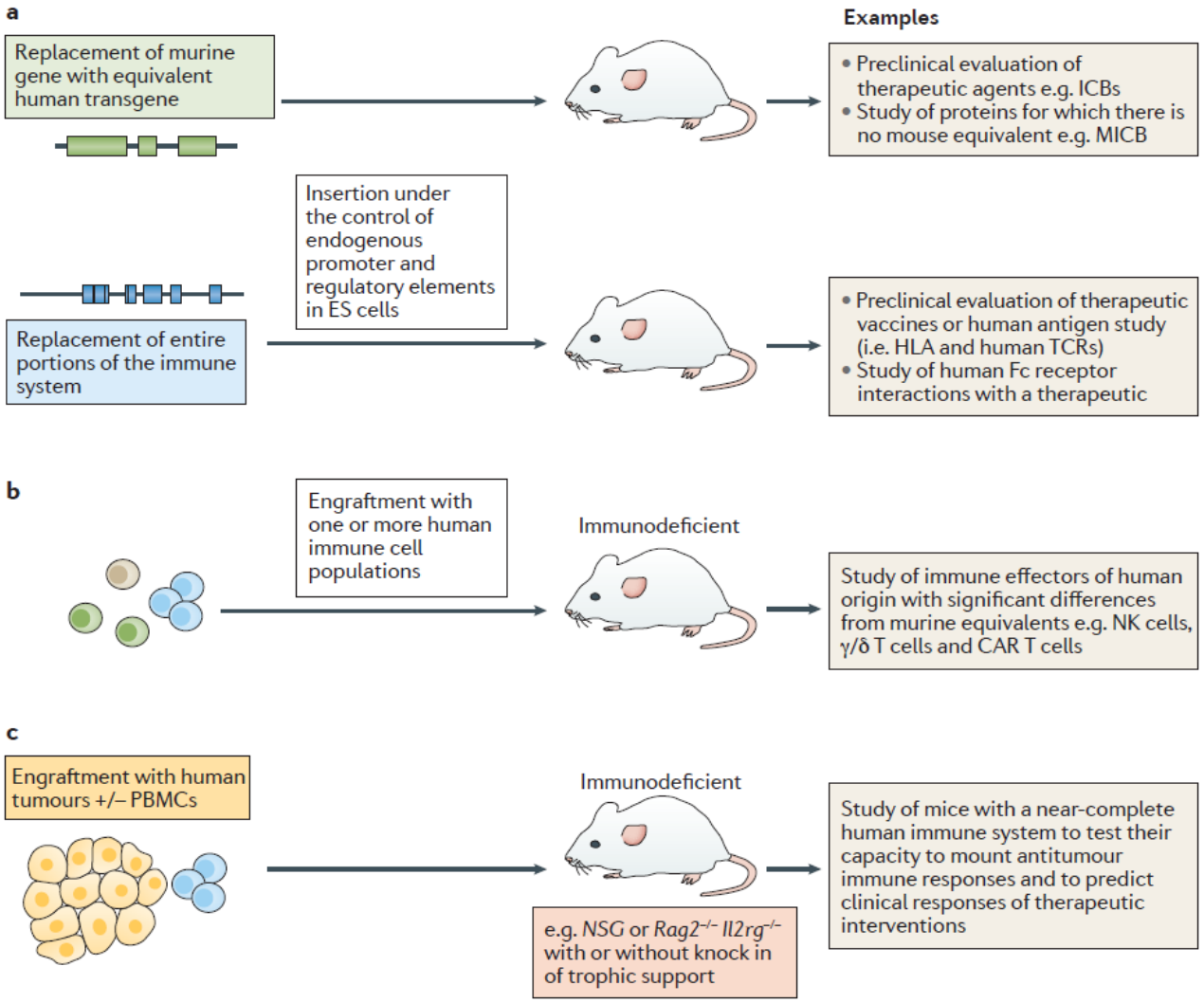
ანთებითი/ქირურგიული მოდელები

მოდელი	გამოწვევის გზა	მექანიზმი	ანალოგი
იშემია-რეპერფუზია	მკვებავი არტერიის გადაკეტვა გარკვეული დროის განმავლობაში	გრანულოციტების ინტენსიური მიგრაცია და მწვავე ანთება, მონოციტებისა და მაკროფაგების აქტივაცია	ღვიძლის, თირკმლის ტრანსპლანტაცია
კიდურის იშემია	ბარძაყის არტერიის ლიგირება	კუნთის იშემია იწვევს ნეკროზს, აქტიურ ინფილტრაციას ნეიტროფილებით, მონოციტებით და მაკროფაგებით. აქტიურდება არტერიოგენეზი	პერიფერიული არტერიული სტენოზი
UUO	შარდსაწვეთის ლიგირება	შარდის დაგროვება თირკმელში, თირკმლის ქსოვილის დაზიანება და თანმდევი მწვავე ანთება	თირკმლის ფიბროზი, ჰიპერტენზია
ცეკალური პუნქცია	ბრმა ნაწლავის ლიგირება და პუნქცია	ბაქტერიემია და მისი თანმდევი მწვავე ანთება, გამოწვეული ნეიტროფილების, მონოციტებისა და მაკროფაგების აქტივაციით.	სეფსისი

დიეტური მოდელები

გამოწვევის გზა	მოდელი
მაღალცხიმოვანი დიეტა (High Fat Diet)	ათეროსკლეროზი, სიმსუქნე, დიაბეტი
ქოლინდეფიციტური დიეტა	ღვიძლის კარცინოგენეზი
MCD დიეტა	ღვიძლის ქრონიკული დაზიანება, კარცინოგენეზი

„გაადამიანურებული თაგვები“



Mouse models in oncoimmunology
Laurence Zitvogel, Jonathan M. Pitt, Romain Daillère, Mark J. Smyth and Guido Kroemer
NATURE REVIEWS | **CANCER** VOLUME 16 | DECEMBER 2016

http://www.informatics.jax.org/silver/frames/frame1-3.shtml
http://www.biolegend.com/media_assets/support_resource/BioLegend_Mouse_Alloantigens.pdf
http://www.ebioscience.com/media/pdf/Mouse_Haplotype_Table.pdf
http://de.slideshare.net/chetanatamadaddi1/mouse-model-pros-cons

გმადლობთ ყურადღებისათვის