

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Molekularni mehanizmi imunološkog djelovanja PVR (CD155) u virusnoj i tumorskoj patogenezi		
Trajanje projekta	31.10.2014.-30.10.2017.		
Ključne riječi (najviše do 5)	PVR, citomegalovirus, imunološki nadzor, tumor		
	Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika):		
	Temeljno istraživanje	da	ne
	Translacijska i primijenjena istraživanja	da	ne
	Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja	da	ne
	Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje	da	ne
	Očuvanje vrste	da	ne
	Visoko obrazovanje ili osposobljavanje	da	ne
	Forenzička ispitivanja	da	ne
	Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima	da	ne
Opišite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Predloženo originalno znanstveno istraživanje usmjereno je na molekularne mehanizme imunološkog djelovanja proteina PVR(CD155) u virusnoj i tumorskoj patogenezi. PVR (poliovirusni receptor) je ligand za inhibirajuće (TIGIT) i aktivirajuće (DNAM-1 i Tactile) receptore. Kako bi identificirali gene (proteine) virusa uključene u regulaciju PVR-a te analizirali posljedice te virusne regulacije na imunološki odgovor in vivo, istraživači će generirati virusne mutante bez virusnih regulatora te ispitati njihovu in vivo podložnost komponentama prirodnog i stečenog imunološkog odgovora, na modelu mišjeg citomegalovirusa (MCMV-a).		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprijeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Očekuje se da će dobiveni rezultati proširiti spoznaje o regulaciji PVR-a i njegovom značaju u imunološkom nadzoru, a dugoročno pridonijeti translaciji tog znanja u razvoj novih imunoterapeutskih pripravaka. Jedan od ciljeva projekta je i proizvodnja protutijela specifičnog za humani PVR, kako bi se koristilo kao alat u ciljanoj tumorskoj terapiji. Ideja je zasnovana na činjenici da mnogi tumori hiper-ekspimiraju PVR, što bi moglo biti od koristi kod razvoja antitumorskih pripravaka zasnovanih na protutijelima.		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	U istraživanju će se koristiti laboratorijski miševi. Približan broj miševa koji se planiraju koristiti u istraživanju tijekom 3 godine je 400.		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Životinjama će biti injiciran MCMV te će u određenom vremenskom periodu nakon infekcije biti usmrćene, a njihovi organi/stanice analizirani. Pojedinih grupama životinja će biti injicirana protutijela u svrhu deplecije/blokade pojedinih staničnih populacija/receptora. Moguća je prolazna blaga nelagoda neposredno nakon injekcije, te će se životinje pratiti nakon injiciranja. Očekivana razina težine postupka je blaga.		
Primjena načela 3R			
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje.	Životinje će se koristiti s obzirom da su citomegalovirusi strogo specifični za vrstu te ne postoje druge vrste podložne MCMV-u na kojima bi se mogla provoditi predložena istraživanja. Iako će većina molekularnih mehanizama biti uspostavljena na in vitro modelima, oni ne mogu u potpunosti zamijeniti in vivo pokuse, koji omogućuju rasvjetljavanje složenih interakcija između imunoloških staničnih receptora i populacija stanica imunološkog sustava, koje su temeljni fokus ovog projekta. Samo MCMV in vivo model istraživače može dovesti do funkcionalnog rezultata PVR deregulacije i tako im dati vrijedne informacije o HCMV- i tumorskoj imunomodulaciji površinske ekspresije PVR-a. MCMV i HCMV imaju velik broj očuvanih funkcionalnih homologa. Također, i sama molekula PVR, zajedno sa svojim glavnim interakcijskim partnerima TIGIT-om i		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

	DNAM-1, je u potpunosti očuvana između miševa i ljudi.
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	U pojedinim grupama životinja uključenim u istraživanje koristit će se najmanji mogući broj životinja koji omogućava dobivanje statistički relevantnih podataka.
3. Poboljšanje Objasniti izbor vrsta i zašto su korišteni životinjski modeli primjereniji od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve. Objasniti opće mjere koje će se poduzeti kako bi se smanjile štete za životinje.	Citomegalovirusi su specifični za vrstu, a infekcija miševa MCMV-om je najčešće korišteni model za izučavanje HCMV infekcije, s obzirom na veliku sličnost MCMV-a i HCMV-a u imunobiologiji i patogenezi. Stoga u našem istraživanju možemo koristiti samo predloženi mišji model. U planiranom istraživanju očekivana razina težine postupaka je blaga. Životinje će po injiciranju biti praćene na znakove nelagode ili stresa koji su jači od blagih bez brzog oporavka (što nije očekivano u planiranom istraživanju), te će u slučaju istih životinje biti usmrćene na human način. Općenito, očekuje se da će životinje osjetiti samo BLAGU nelagodu te će biti usmrćene ako problemi sa zdravljem ili dobrobiti prerastu tu razinu. Tijekom pokusa životinje će biti smještene u grupama u IVC-ovima. Na kraju pokusa životinje će biti eutanazirane na human način.