

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Udjecaj virusom induciranih čimbenika na stanice prirodne imunosti u mozgu te na parametre postnatalnog razvoja malog mozga		
Trajanje projekta	01.10.2017 * 31.08.2022. *odnosno od datuma izdavanja odobrenja ukoliko odobrenje bude izdano poslije 01.10.2017		
Ključne riječi (najviše do 5)	Citomegalovirus, razvoj mozga, imuni odgovor, encefalitis, mali mozak		
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
	Održavanje 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 znanstveno istraživanje usmjereno je na humani citomegalovirus, koji je jedan je od najznačajnijih virusnih uzročnika neuroloških oštećenja kod djece i vodeći uzročnik kongenitalnog gubitka sluha djece u razvijenim zemljama. Projektom je predviđeno istraživanje na laboratorijskim miševima, pri čemu će se koristiti mišji citomegalovirus (MCMV) kao model za istraživanje utjecaja virusne infekcije kao i virusom induciranih čimbenika na aktivaciju mikroglije prema proupalnom fenotipu kao i na promjene u postnatalnom razvoju malog mozga. Ciljevi ovog istraživanja su: 1) odrediti virusom inducirane čimbenike (imunostne stanice, proupalni citokini) odgovorne za polarizaciju mikroglije prema proupalnom fenotipu 2) odrediti virusom inducirane čimbenike (imunostne stanice, proupalni citokini) odgovorne za opažene promjene u postnatalnom razvoju malog mozga 3) utjecaj stanica prirodne imunosti (stanice NK i mikroglija) na odgovor CD8 ⁺ limfocita T u mozgu nakon infekcije novonrođenih miševa MCMV-om 4) odrediti hoće li infekcija novonrođenih miševa mišjim citomegalovirusom, za koju smo pokazali da uzrokuje ranu aktivaciju mikroglije, ubrzati progresiju bolesti kod Optn ^{fl/fl} miševa		
Koje su potencijalna prednosti za koje se vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako nanosi može biti unaprjeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta)	Rezultati ovog istraživanja trebali bi razjasniti mehanizme patogeneze postnatalnog razvoja malog mozga nakon infekcije novonrođenih miševa MCMV-om te doprinijeti boljem razumijevanju patogeneze kongenitalne HCMV infekcije. Rezultati bi trebali razjasniti određene parametre patogeneze CMV infekcije mozga te će iste biti moguće koristiti za daljnja ciljana istraživanja kod ljudi, te omogućiti nove pristupe u prevenciji i terapiji CMV infekcije		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti	U istraživanju će se koristiti laboratorijski miševi. Predviđeni broj miševa koji se planiraju koristiti u istraživanju tijekom navedenog razdoblja trajanja istraživanja je 1725		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinje, a vjerojatno očekivana razina težnje postupaka i sudbina životinja?	Novonrođeni miševi bit će inficirani intraperitonealno mišjim citomegalovirusom 6-24 sati po rođenju. Miševi će ostati s majkama i u određenom periodu po infekciju eutanazirani, a njihovi organski tkiva stanice bit će analizirani. Pojedini grupama životinja će se dodatno depletirati pojedine subpopulacije imunih stanica ili neutralizirati proupalne citokine intraperitonealnim injiciranjem		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

	odgovarajućih protutijela. Moguća je prolazna blaga nelagoda neposredno nakon injekcije, te će se životinje pratiti nakon injiciranja. Očekivana razina težine postupka je blaga za 1530 miševa te namjerena za 195 miševa.
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 ne postoji alternativna metoda za istraživanje MCMV-a i HCMV-a (infekcije i kompleksnih interakcija komponenti imunološkog sustava te patogeneze postnatalnog razvoja malog mozga), koja bi bila zasnovana na modelu staničnih kultura. Citomegalovirusi su specifični za vrstu, a infekcija miševa MCMV-om je najčešće korišten model za izučavanje HCMV infekcije, s obzirom na veliku sličnost MCMV-a i HCMV-a u imunobiologiji i patogenezi. Ovaj model omogućuje nam istraživanje složenih interakcija virusa s komponentama imunološkog sustava te organizma kao cjeline, kao i neurorazvojnih procesa.
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. Poboľjšanje 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	U planiranom istraživanju očekivana razina težine postupaka je blaga. Životinje će po injiciranju biti praćene na znakove nelagode ili stresa koji su jači od predviđenih sukladno obrascu u točki 4.11.5, te u slučaju potrebe biti usmrene na human način. Tijekom pokusa životinje će biti smještene u grupama u kavezima smještenim u IVC sustave sa obogaćenim okolišem. Novorođeni miševi biti će smješteni u leglima sa majkama. Na kraju pokusa životinje će biti eutanazirane na human način.