

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Blaga repetitivna traumatska ozljeda mozga: model za istraživanje neuropatologije i neuropale posredovane s TDP-43		
Trajanje projekta	1. lipnja 2017. – 31. svibnja 2020.		
Ključne riječi (najviše do 5)	repetitivna blaga traumatska ozljeda mozga, TDP-43, frontotemporalna lobarna degeneracija, amiotrofična lateralna skleroza, miš		
	Svrha projekta (kao u članku 4. 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 dohrobiti 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).	Repetitivna blaga traumatska ozljeda mozga (engl. <i>mild traumatic brain injury</i>, mTBI) moguće je povezana s proteinopatijom Tar DNA-vezujućeg proteina 43 (TDP-43) te klinički s razvojem frontotemporalne lobarne degeneracije (FTLD) i amiotrofične lateralne skleroze (ALS). Uloga TDP-43 u patologiji FTLD-a i ALS-a nije u potpunosti poznata. U ovom projektu koristit će se model repetitivne mTBI, testovi ponašanja, biokemijske i histološke metode, <i>in vivo</i> imaging i proteomske analize. U WT i TDP-43 transgeničnih miševa: 1. istražiti će se odnos repetitivne mTBI s disregulacijom TDP-43, neuropalom, neurodegeneracijom, 2. analizirat će se neuropalni odgovor izazvan repetitivnom mTBI korištenjem <i>in vivo</i> imaging-a, 3. istražiti će se specifične molekularne karakteristike mikroglije nakon repetitivne mTBI		
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).	Očekujemo kako će rezultati ovog projekta omogućiti bolje razumijevanje patoloških promjena posredovanih TDP-43 i neuropalom u središnjem živčanom sustavu. Dodatno, jednom okarakteriziran mišji model za <i>in vivo</i> vizualizaciju mikroglije u TBI/FTLD/ALS, bit će jedinstveno oruđe za analizu patologije te traženje meta za učinkovitu farmakoterapiju ovih bolesti		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti	Laboratorijski miš (<i>Mus musculus</i>), soj C57BL/6, broj životinja: 704		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Kategorizacija težine pokusa u planiranim istraživanjima: - blagi: 581 miš - umjeren: 123 miša Sve će životinje biti usmrćene na kraju pokusa		
Primjena načela 3R			
1. Zamjena	Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje Temeljem trenutnih saznanja dostupnih u znanstvenoj literaturi evidentno je kako ne postoji <i>in vitro</i> model koji bi mogao prikazati svu kompleksnost događanja uključenih u oštećenje središnjeg živčanog sustava, a niti model koji bi omogućio praćenje različitih ishoda uzrokovanih repetitivnom mTBI. Postojeći <i>in vitro</i> FBI modeli razvijeni su s namjerom da se dopune opažanja uočena u animalnim modelima, a zasada nije opisan niti jedan <i>in vitro</i> model vezan specifično uz repetitivnu mTBI. Dodatno, praćenje neuropalnih odgovora u realnom vremenu kao i promjena stanično specifičnih molekularnih karakteristika mikroglije uzrokovanih repetitivnom mTBI moguće je raditi samo u životinji <i>in vivo</i>.		
2. Smanjenje	Poznat je kako ne postoji idealan životinjski model koji uspješno		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja	translatira sve značajke neke bolesti u čovjeka, no korištenje transgeničnih životinja omogućuje da bolje preslikamo patofiziološke procese koji se odvijaju u razvoju neke bolesti u ljudi na pokusne životinje, a ujedno i značajno smanjuje broj korištenih životinja u pokusima. Jedan od dijelova projekta uključuje primjenu metode <i>in vivo</i> vizualizacije koja omogućava korištenje minimalnog broja životinja za stjecanje opsežne količine informacija. Proteomske analize bit će učinjene u posebnih transgeničnih miševa, na uzorcima koji sadrže samo jednu vrstu stanica, što će također omogućiti smanjenje broja životinja potrebnih za dobivanje 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.	U svojim ćemo istraživanjima koristiti transgenične životinje, što opravdava odabir miša kao vrste koja je najbolja za predloženi pokus. U prostorijama nastambe za pokusne životinje Zavoda za farmakologiju i Centra za uzgoj i inženjering laboratorijskih miševa Medicinskog zavoda Sveučilišta u Rijeci životinje će biti grupno smještene u kavezima s pristupom hrani i vodi <i>ad libitum</i>, temperatura će se održavati u rasponu 20-24°C, vlažnost zraka bit će 45-65%, a svjetlo i tama izmjenjivat će se svakih 12 sati. Svakodnevno će se vršiti nadzor nad životinjama, a higijena kaveza redovito provoditi. Sve osobe koje će biti u doticaju s pokusnim životinjama, bilo da se radi o skrbi ili o samim pokusnim procedurama, adekvatno su osposobljene i imaju višegodišnje iskustvo u radu sa životinjama. Ne očekuje se da će životinje, uključujući i transgenične miševe, iskusiti značajne boli, patnju ili tjeskobu koji bi zahtijevali posebne intervencije glede smještaja i njege životinja. Iznimno, ukoliko se u neke životinje noće poteškoće u hodanju, posrtanje ili returanje, hrana će se položiti na pod kaveza, a hidracija omogućiti primjenom hidracijskih gelova. Poboljšanja u pokusima odnose se i na primjenu ranijih ishoda pokusa u slučaju ugroze dobrobiti životinja, a što se poglavito odnosi na transgenične životinje.