

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Tff3 protein na raskrižju metabolizma i neurodegeneracije		
Trajanje projekta	1. lipanj 2019. – 1. siječanj 2023.		
Ključne riječi (najviše do 5)	Tff2, Tff3, metabolizam, neurodegeneracija		
	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).	Cilj ovog istraživanja je ispitati ulogu Tff2 i Tff3 proteina u metabolizmu i neurodegeneraciji koristeći mišje modele bez navedenih proteina. Koristeći Tff2 -/- i Tff3 -/- mišjeve istražiti ćemo njihove metaboličke parametre i promjene na proteomskoj razini. Ujedno ćemo pratiti učinak nedostataka Tff3 proteina na opće stanje životinja, metabolizam glukoze, propusnost gastrointestinalne barijere i neurodegenerativne pokazatelje. Rezultati ovog istraživanja će doprinijeti boljem razumijevanju molekularnog mehanizma djelovanja Tff proteina u metabolizmu i neurodegeneraciji.		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprjeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Ovaj projekt će doprinijeti razumijevanju funkcije Tff proteina u metaboličkim procesima i neurodegeneraciji. Kako je Tff3 protein povezan sa metabolizmom glukoze u jetri a genomskim pristupom detektiran kao gen uključen u metaboličke procese cilj ovog projekta je ispitati njegovu ulogu u metabolizmu. Nova istraživanja ukazuju na propusnost crijevne barijere kao jedan od prvih koraka u razvoju raznih bolesti. Istraživanje pojavnosti 159 različitih čimbenika u cerebrospinalnoj tekućini Alzheimer pacijenata pokazala su da je smanjena količina Tff3 jedini marker koji se statistički može dovesti u vezu sa svim stadijima bolesti te je njegova uloga u živčanom sustavu i povezanost sa metabolizmom od ključne važnosti za razumijevanje neurodegenerativnog procesa.		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	Kroz predviđene 1 godine očekujemo da će se za uspostave primarnih kultura neurona i hepatocita te za ispitivanja učinka nedostatka Tff proteina zajedno sa uzgojnim parovima koristiti mišjeva određenog genotipa (120 Wt, 120 Tff3 -/-, 30 Tff2 -/-) odnosno ukupno 270 jedinki.		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Blaga do umjerena razina težine postupka što je osigurano predviđenim krajnjim točkama.		
Primjena načela 3R			
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje	Nažalost mišji modeli nedostataka određenog proteina su jedini način procjene učinak dotičnog proteina u celokupnom organizmu. Pogotovo ukoliko protein sudjeluje u različitim procesima i li metabolizmu koji uključuje skladnu svih organa.		

2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	Biološka varijabilnost je značajna odlika medicinskih istraživanja koja otežava mogućnost da se unaprijed može točno predvidjeti veličina uzorka koja je potrebna da se dobiju statistički relevantni rezultati i da se izbjegnu lažni i negativni zaključci. Svaki pokus bit će pažljivo planiran uključujući analiziranje statističke značajnosti svakog pokusa prije nego što se započne sa razmnožavanjem životinja. U tijeku ovog projekta, koristit ćemo prirodne vrste miševa (engl. <i>inbred</i>) umjesto genetički heterogenih vrsta (engl. <i>outbred</i>) zbog toga što će korištenje genetički homogenih, prirodnih miševa osigurati smanjenje ukupnog broja korištenih životinja budući da će manji broj genetički homogenih miševa osigurati statistički značajne rezultate. Također ćemo osigurati da prilikom svakog pokusa maksimum uzorka bude prikupljen od svake pojedinačne životinje, tj. fetusa.
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.	Dobrobit životinja bit će zaštićena u svakom pogledu. Miševi će se držati u standardnim uvjetima za parenje, u socijalnim uvjetima primjerenim miševima. Pod kaveza će biti prekriven stieljom koja im omogućava pravljenje gnijezda, a pristup hrani i vodi će biti <i>ad libitum</i>. Poštovat će se standardi boravišta u uvjetima od 12 h boravišta na svjetlu i 12 h boravišta u tami. Životinjama će najviše razina boli/patnje je ubod igle iniciranje streptozotocina) ili krvarenje iz repne vene. Označavanje ušiju i rezanje repa koje će biti obavljeno u svrhu identificiranja životinja i njihove genotipizacije vršit će se na anesteziranim životinjama.