

OBRAZAC 3

Naslov projekta	Advanced Concepts in Cellular Immune Control of Cytomegalovirus. Paket: Solving the m04 paradox: Evasion of missing-self recognition and CD8 T cell killing by MAT uORF		
Trajanje projekta	2019 - 2022		
Ključne riječi (najviše do 5)	CD8 limfociti T; Mišji citomegalovirus; Molekule MHC I; Stanice NK, Transkript MAT		
	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 (<i>na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe</i>).	Specifični cilj ovog istraživanja je određivanje funkcionalnih karakteristika regije MAT (engl. <i>most abundant transcript</i>) mišjeg citomegalovirusa (MCMV) korištenjem modela infekcije miševa MCMV-om koji je najčešće korišten modelni virus za istraživanje biologije i patogeneze citomegalovirusa. Do sad smo pokazali kako je protein MATp1 (dio regije MAT) odgovoran za učinkovito utišavanje stanica NK u inficiranih miševa što dovodi do nemogućnosti kontrole MCMV-a u ranim danima infekcije u većini mišjih sojeva. Stoga je sljedeći aspekt istraživanja ispitivanje uloge proteina MATp1 u stvaranju stečenog, virus-specifičnog odgovora limfocita T, ali i odgovora stanica NK s naglaskom na tzv. memorijski-slične stanice NK.		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (<i>kako znanost može biti unaprjeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta</i>).	Očekuje se da će navedena studija razjasniti imunosubverzivnu ulogu MCMV-ovog proteina MATp1 u kontroli urođene i stečene imunosti. Razjašnjavanje virus-specifičnog odgovora CD8 limfocita T, ali i stanica NK, moglo bi rezultirati dizajniranjem vakcine koja bi izazvala bolji i specifičniji odgovor posebice ako se uzmu u obzir nedavna istraživanja koja su predstavila rekombinantni CMV kao atraktivan kandidat za vektorska cjepiva za važne klinički relevantne bolesti. Stoga, osim što bi objasnili mehanizam imunosubverzije MCMV-a korištenjem domaćinovitih molekula MHC I, rezultati ovog istraživanja imali bi i potencijal poslužiti kao mišji model za daljnja istraživanja uloge CMV-a u evoluciji NK-staničnih receptora, CMV-posredovane ekspanzije stanica NK, odgovora tijekom ko-infekcije te CMV-modulacije odgovora CD8 limfocita T. Finalno, i kod ljudi inficiranih		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

	HCMV-om uočava se ekspanzija stanica NK koje eksprimiraju aktivacijske receptore KIR, funkcionalne homologe Ly49 receptora u miševa. Mehanizam, točni ligand niti funkcionalne posljedice ove ekspanzije nisu dobro istražene u ljudi niti se mogu detaljno istraživati bez primjene animalnih modela.	
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 1551.	
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Očekuje se da životinje mogu osjetiti tek prolaznu blagu nelagodu prilikom uštrcavanja virusa i protutijela/agensa. Sama infekcija mišjim citomegalovirusom, koji je prirodni patogen miševa, neće izazvati više od blage nelagode, a doza MCMV-a koja će se koristiti ne bi trebala izazvati simptome bolesti kod životinja. Dužina korištenja pojedinih životinja ovisit će o protokolu pokusa, te će sukladno tome pojedini miševi biti eutanazirani nekoliko dana po infekciji, a pojedini miševi nekoliko tjedana ili mjeseci po infekciji. Ako se kod pojedine životinje primijete problemi sa zdravljem, stres ili nelagoda koji su jači od predviđenih bez brzog oporavka, gubitak tjelesne težine veći od 20%, životinja će biti usmrćena na human način.	
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), koja bi bila zasnovana na modelu staničnih kultura. 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. Ovaj model omogućuje nam istraživanje složenih interakcija virusa s komponentama imunološkog sustava te organizma kao cjeline.	
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	U grupama životinjama uključenim u istraživanje koristit će se najmanji mogući broj životinja koji omogućava dobivanje statistički relevantnih podataka. Iz svakog pokusa nastojat će se dobiti što veća količina informacija.	
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 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 usmrćene na human način. Tijekom pokusa životinje će biti smještene u grupama u kavezima smještenim u IVC sustave sa obogaćenim okolišem. Na kraju pokusa životinje će biti eutanazirane na human način.	
Potrebna retroaktivna procjena projekta (upisuje nadležno tijelo)	da	ne
Rezultat retroaktivne procjene projekta (upisuje nadležno tijelo)		