

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ 102/2019

Název projektu pokusů

Molekulární mechanismy patogeneze klíšťové encefalitidy (projekt GAČR 20-14325S)

Doba trvání projektu pokusů 3 roky; do 31.12.2022

Klíčová slova - *maximálně 5* klíšťová encefalitida, čichový nerv, neuroinvasze

Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

x	základní výzkum
	translační nebo aplikovaný výzkum
	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
	zachování druhů
	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
	trestní řízení a jiné soudní řízení

Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Cílem studie je objasnit úlohu čichového nervu v procesu neuroinvasze viru klíšťové encefalitidy. Výsledky studie by měly napomoci lepšímu pochopení mechanismů patogeneze klíšťové encefalitidy a případně též napomoci při vývoji specifických terapeutik, které by bránily průniku viru do mozku.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)

Klíšťová encefalitida představuje závažné onemocnění člověka. Celosvětově je ročně evidováno přes 13 tisíc případů této virové nákazy, přičemž v České republice je to 450-750 případů. V současné době neexistuje žádná specifická léčba této závažné neuroinfekce. Narušení integrity hematoencefalické bariéry je jedním ze základních znaků probíhající klíšťové encefalitidy. Hematoencefalická bariéra představuje fyzickou bariéru mezi krevním řečištěm a mozkovým parenchymem. Bariéra tak brání průniku patogenů, imunokompetentních buněk a toxinů do mozkové tkáně. Naše dřívější experimenty ukázaly, že rozrušení integrity hematoencefalické bariéry není nezbytné pro průnik viru do CNS a představuje spíše vedlejší efekt probíhajícího zánětu v mozku, který souvisí s nadprodukcí široké palety cytokinů a chemokinů. Mechanismus, jakým virus proniká do mozkové tkáně tak zůstává stále neobjasněn. Experimenty s flaviviry, které jsou přenášeny komáry (virus australské encefalitidy či virus St. Louis), naznačily, že jedním z mechanismů, jakými virus proniká hematoencefalickou bariérou a infikuje mozek, může být průnik viru cestou čichového nervu. Čichový nerv je obzvláště citlivý k virové infekci, což je dáno expozicí nervových zakončení na silně vaskularizované čichové sliznici. V případě klíšťové encefalitidy zůstává však tato otázka neprobádaná. Cílem studie tak je objasnit úlohu čichového nervu v procesu neuroinvasze viru klíšťové encefalitidy. Výsledky studie by měly napomoci lepšímu pochopení mechanismů patogeneze klíšťové encefalitidy a případně též napomoci při vývoji specifických terapeutik, které by bránily průniku viru do mozku.

Experimenty in vitro nemohou zcela nahradit komplexnost živých systémů jako celku. Z toho důvodu je nutné, a při zkoumání patogeneze virových nákaz obzvláště, studovat procesy odehrávající se v hostitelském organismu s využitím laboratorních zvířat. Výsledky takových testů přispějí k pochopení mechanismů, které se uplatňují při průniku viru do mozku a mohou tak vést k designu nových terapeutik, které by takový průnik blokovaly.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

V celé studii předpokládáme použití 120 ks dospělých laboratorních myší. Uvedený počet je nezbytný na základě konzultace se statistikem pro získání relevantních dat pro statistické analýzy.

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

V případě objevení se závažných symptomů experimentálních neuroinfekcí budou zvířata humánně usmrcena. Po ukončení pokusu budou zvířata usmrcena. Klasifikace závažnost pokusů: závažné.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Experiment na zvířeti je v případě studia patogeneze virových nákaz zcela nezbytný a nelze jej plnohodnotně nahradit alternativním způsobem.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Na myších budou prováděny pouze takové experimenty, které nelze nahradit alternativními metodami. Do pokusů bude zahrnut nejmenší možný počet jedinců, který umožňuje relevantní statistickou analýzu.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Laboratorní myši představují z etického a humánního hlediska vhodnější model než jiné organismy včetně non-humánních primátů. V případě zaznamenaného utrpení zvířete (symptomy neuroinfekce, akutní toxicita látky), bude pokus na zvířeti okamžitě ukončen a zvíře humánním způsobem usmrceno.