

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Wpływ metabotropowego receptora dla cynku (GPR-39) na funkcje wykonawcze myszy w kontekście choroby Alzheimera**

2. Czas trwania projektu: **3 miesiące**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **cynk, amyloid beta, demencja, procesy poznawcze**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **A – badania podstawowe**

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Funkcje wykonawcze (FW) to rodzaj elementarnych procesów poznawczych umożliwiających dostosowanie zachowania ludzi i zwierząt do zmian zachodzących w środowisku. Zaburzenia FW pojawiają się u osób z chorobą Alzheimera przed pełnymi objawami otępienia. Źle uformowane białko (amyloid beta), które odpowiada za rozwój choroby silnie wiąże jony cynku, które w mózgu pełnią rolę cząsteczek umożliwiających komunikację między komórkami nerwowymi. Wczesne przejawy choroby mogą więc wynikać z zaburzenia homeostazy cynku, w odróżnieniu od objawów w późniejszych stadiach, za które odpowiada nagromadzenie się amyloidu beta. Jednym ze sposobów oddziaływania przez cynk na neurony jest aktywacja receptora specyficznego dla cynku tj. GPR39. Wiadomo również, że amyloid beta zaburza wpływ receptora GPR39 na funkcjonowanie neuronów. Natomiast nie jest jasne czy zaburzenia te mogą prowadzić do problemów z FW.

Celem tego badania jest ustalenie, czy receptor GPR39 odpowiada za FW. Pozwoli to na dookreślenie

mechanizmu molekularnego FW oraz – potencjalnie – zaburzeń FW obserwowanych we wczesnych stadiach choroby Alzheimera. Wiązanie cynku przez amyloid beta potęguje toksyczność tego białka, dlatego też zwykła suplementacja cynkiem może być szkodliwa dla osób chorych. Jeśli receptor cynkowy odpowiada za FW otworzyłoby to drogę do powstania nowych leków symulujących działanie cynku na GPR39, bez szkodliwych efektów ubocznych.

Myszy laboratoryjne wykorzystane w badaniach będą wykonywały nieinwazyjny test neuropsychologiczny, będący repliką testów stosowanych u ludzi. Porównane zostaną wyniki zwierząt zwykłych z myszami pozbawionymi receptora GPR39, którego brak nie wpływa na fizyczny dobrostan zwierząt w warunkach laboratoryjnych. W trakcie testu myszy uczą się lokalizacji nagrody pokarmowej, zatem w celu utrzymania motywacji do wykonania zadania pozostają na umiarkowanej diecie przez czas trwania testu (około 1,5 tygodnia).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniu weźmie udział **40** samców myszy domowej.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Aby sprawdzić istnienie związku między receptorem dla cynku a funkcjami wykonawczymi konieczne jest przeprowadzenie eksperymentu z użyciem zwierząt zdolnych do przejawiania tej formy funkcji psychicznych. Niemożliwe jest zatem **zastąpienie** myszy zwierzętami niżej zorganizowanymi, ani – tym bardziej – metodami *in vitro* lub *in silico*.

Liczba myszy biorących udział w eksperymencie wyniesie 40 osobników, co podyktowane dwoma czynnikami: prawidłowościami obserwowanymi w analizach statystycznych wyników testu funkcji wykonawczych dla myszy oraz poziomem skomplikowania zadania. Z badań wynika, że dla prawidłowej analizy wyników wymagane jest około 15 obserwacji na grupę, natomiast w trakcie eksperymentu około 20-30% myszy nie jest w stanie nauczyć się zadania. Dlatego też wyjściowa liczebność jednej grupy powinna wynosić 20 osobników. W niniejszym badaniu wykorzystane będą 2

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

grupy myszy. Ponieważ zastosowany test umożliwia zbadanie jednocześnie dwóch form funkcji wykonawczych liczba zwierząt wykorzystanych w badaniu została **ograniczona o połowę** w porównaniu do schematu, w którym użyto by dwóch osobnych testów.

Użyte zadanie behawioralne jest **nowoczesnym** testem neuropsychologicznym dla gryzoni, który oprócz wykrycia deficytów w funkcjach wykonawczych, umożliwia wnioskowanie o ich lokalizacji w mózgu, co znacząco zwiększa jakość uzyskanych danych i wartość poznawczą wniosków.

Zwierzęta będą przebywać w klimatyzowanym pomieszczeniu o stałej temperaturze i wilgotności powietrza. W klatkach myszy będą miały do dyspozycji drewniane klocki, materiał gniazdujący, pożywienie i wodę. Przed przystąpieniem do testów myszy zostaną oswojone z eksperymentatorami oraz urządzeniem do badań. Po zakończeniu eksperymentu myszy zostaną uśmiercone w humanitarny sposób, w celu przeprowadzenia analiz biochemicznych ich mózgów.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.