

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Znaczenie zmian ekspresji receptorów purynergicznych w zaburzeniach rozwoju mózgu w okresie prenatalnym w zwierzęcym modelu autyzmu.**

2. Czas trwania projektu **1 marca 2019 do 31 grudnia 2020 (21 miesięcy)**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **kwas walproinowy, lipopolisacharyd, receptory purynergiczne, choroby neurorozwojowe.**

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

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.

Choroby neurorozwojowe, w tym najczęściej występujący autyzm dotyczą ponad 1% populacji dzieci na świecie. Mimo licznych badań naukowcom nie udało się wyjaśnić dokładnych przyczyn występowania autyzmu. Celem projektu jest zbadanie czy zmiany przebiegu purynergicznego w poszczególnych etapach rozwoju płodowego wpływają na nieprawidłowe formowanie zakończeń nerwowych i funkcjonowanie neuronów.

Badania będą obejmowały zmiany przebiegu purynergicznego w neuronach w hodowli pierwotnej izolowanych z mózgów zwierząt potomnych, których matki w czasie ciąży otrzymały pojedynczy zastrzyk kwasu walproinowego (VPA) lub lipopolisacharydu (LPS), są to uznane modele autyzmu. Natychmiastowym skutkiem podania LPS lub VPA jest wystąpienie krótkotrwałych charakterystycznych objawów chorobowych u matki, w tym jadłowstrętu, hipotermii (tylko po VPA), letargu, które ustępują całkowicie po 24 godzinach od podania związku. Podanie LPS lub VPA nie wpływa negatywnie na ogólny rozwój fizyczny potomstwa, powoduje natomiast zmiany przebiegu synaptycznego w mózgu, które skutkują zmianami zachowania zwierząt charakterystycznymi dla autyzmu. W celu zbadania wczesnych

zmian jakie zachodzą w mózgu płodów w 19 dniu ciąży samice będą uśmiercane, płody izolowane, a z ich tkanki mózgowej zostaną wyprowadzone hodowle pierwotne neuronów zgodnie z rozporządzeniem art. 2 pkt 3 lit. a ustawy z dnia 30 kwietnia 2010r. o zasadach finansowania nauki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1620).

Badania te umożliwią zidentyfikowanie receptorów zaangażowanych w patomechanizm autyzmu oraz pozwolą na wyznaczenie celów terapeutycznych dla poszukiwania skutecznych związków farmakologicznych w leczeniu autyzmu. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W przebiegu doświadczenia wykorzystane zostaną szczury wędrownie (*Rattus Norvegicus*) stada Wistar: 80 ciężarnych samic.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Po przeszukaniu baz danych dotyczących metod alternatywnych ograniczających liczbę zwierząt bądź całkowicie je wykluczających, wobec braku odpowiednich modeli nie-zwierzęcych postanowiono zrealizować plan badawczy z wykorzystaniem najmniejszej z możliwych liczby zwierząt, która zapewni osiągnięcie celu badawczego i statystycznego, ze szczególną dbałością o stosowanie zasady 3R. Przygotowując projekt sprawdzono istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym. Na podstawie najnowszej literatury stwierdzono, że autyzm to obecnie najbardziej rozpowszechniona grupa zaburzeń neurorozwojowych. Częstość ich występowania na rok 2010 wynosiła 1 na 88 urodzeń (w tym 1 na 5 chłopców) i liczba ta stale rośnie. Brak jest skutecznej metody leczenia, a dostępne terapie pozwalają jedynie na łagodzenie objawów autyzmu. Obserwowana mnogość objawów autystycznych przemawia za tym, że prawdopodobnie nie mają one jednego wspólnego czynnika etiologicznego, a obraz kliniczny pacjentów z autyzmem świadczy o globalnych zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego: funkcji integracyjnych, koordynacyjnych i regulacyjnych. Wobec złożoności projektu badawczego (określenie jak zmiany na poziomie molekularnym oddziałują na komunikację międzykomórkową) nie ma możliwości wykorzystania organizmów prostszych – rośliny, bezkręgowce ani na ograniczenie się do hodowli komórkowych. Zaplanowana w doświadczeniu ilość zwierząt jest najmniejszą z możliwych do przeprowadzenia wiarygodnych badań statystycznych. Minimalną liczbę osobników do eksperymentów wyznaczono korzystając z kalkulatora doboru próby (kalkulator doboru próby: <http://www.naukowiec.org/dobor.html>). Ponadto na tkance uzyskanej od pojedynczego zwierzęcia zaplanowano przeprowadzenie kilku odrębnych doświadczeń, co umożliwi uzyskanie jak największej liczby danych od jak najmniejszej możliwej liczby zwierząt. Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku w klatkach o tzw. „środowisku wzbogaconym”. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo

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

eliminowały ból, cierpienie, dystres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt. W razie pogorszenia się ich stanu zdrowia zwierzęta zostaną wyłączone z procedury przez humanitarne uśmiercenie (dekapitację).

OCENA RETROSPEKTYWNA:
TAK na podstawie art. 53. ust. 3 ustawy