

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Charakterystyka działania kłozapiny i risperidonu w działaniu na poziomie jądra komórkowego.**

2. Czas trwania projektu **5 lat**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **kłozapina, risperidon, proteom białek jądrowych, SmarA5, Foxp1**

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

5.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.

Celem projektu jest szczegółowy opis molekularnego mechanizmu działania kłozapiny i risperidonu poprzez systematyczne badania indukowanych przez leki zmian pełnego proteomu i proteomu białek jądrowych dla wybranych struktur mózgu szczura. Drugim celem jest charakterystyka wpływu wyciszenia wybranych genów na pełny proteom i proteom jądrowy wybranych struktur mózgu szczura. Ponadto, zbadana zostanie zdolność kłozapiny i risperidonu do zniesienia efektu wyciszenia tych genów.

Biorąc pod uwagę statystyki, wg których w 2015 roku schizofrenia dotknęła 21 mln\* ludzi na świecie podczas gdy choroby nowotworowe 35 mln, schizofrenia stanowi poważny problem społeczny. Postęp w leczeniu schizofrenii na przestrzeni ostatnich 50 lat jest niewystarczający. Molekularny mechanizm działania leków obecnie stosowanych w klinice jest niejasny i wymaga dalszych badań w celu opracowania skuteczniejszych leków przeciwpsychotycznych. Zmiany w morfologii i funkcji komórek są w dużej mierze, kontrolowane na poziomie transkrypcji z udziałem szeregu białek jądrowych, w szczególności czynników transkrypcyjnych. Ponadto, jeśli chodzi o komórki nerwowe zmiany te są

realizowane w słabo jeszcze poznanym procesie komunikacji synapsa-jądro. W planowanych badaniach zamierzamy się skupić właśnie na charakterystyce zmian w profilu białek jądrowych (w odniesieniu do pełnego proteomu) pod wpływem dwóch bardzo ważnych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Co ważne, zastosujemy zaawansowane metody proteomiczne, które pozwalają na śledzenie zmian w poziomie tysięcy białek w pojedynczym eksperymencie. Opracowaliśmy powtarzalne izolacji białek jądrowych, które umożliwiają wgląd w profil czynników transkrypcyjnych. Badania na zwierzętach będą poprzedzone badaniami na liniach komórkowych jednak **zastosowanie zwierząt jest konieczne dla pełnego i adekwatnego opisu mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych gdyż głównym miejscem ich działania jest mózg.**

\*WHO Schizophrenia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach zostanie wykorzystanych 166 szczurów szczepu Albino Wistar. 42 szczury dla realizacji celu pierwszego i 124 szczury dla realizacji celu drugiego.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

**ZASTĄPIENIA:** Badania na zwierzętach będą poprzedzone eksperymentami na ludzkich liniach komórek nerwowych i astrocytów po pierwsze w celu ułatwienia interpretacji wyników uzyskanych dla tkanek mózgowych po drugie w badaniach nad wyciszaniem genów zanim zwierzętom zostaną podane genetyczne wektory wyciszające ich działanie zostanie sprawdzone na liniach komórkowych.

**OGRANICZENIA:** Przedstawiona liczba zwierząt została zminimalizowana do liczby niezbędnej do uzyskania statycznie wiarygodnych wyników doświadczeń (7 osobników/grupę, określone na podstawie wcześniejszych doświadczeń), bez narażania na stres zbyt dużej liczby osobników.

**UDOSKONALENIA:** Uzyskane w doświadczeniu tkanki będą badane wszechstronnie. Wykonamy między innymi analizy pełnego proteomu jak i proteomu jądrowego, a także proteomu białek wewnętrznie nieustrukturalizowanych. Proteomiczne badania celowane i badania qRT-PCR zostaną wykonane w celu weryfikacji uzyskanych wyników odpowiednio, na poziomie białka i mRNA. Zostaną zastosowane najbardziej zaawansowane techniki proteomiczne oparte na spektrometrii mas, co powinno pozwolić na otrzymanie cennych i wiarygodnych danych.

## 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.