

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Ocena wpływu ligandów nikotynowych receptorów cholinergiczných podtypu alfa7 na pamięć i zachowania socjalne w neurorozwojowym modelu schizofrenii u szczurów w wieku młodocianym.

2.Czas trwania projektu: 27 miesięcy

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) : cognition/social play/vocalisation/alpha7 nicotinic receptors/schizophrenia

4.Cel projektu (art. 3 ustawy): 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.

Klasyfikacja: Cel badań: badania podstawowe; Rodzaj badań: układ nerwowy

Objawy „negatywne” (np., wycofanie społeczne, alogia) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (np., pamięci wzrokowej) stanowią osiowe objawy schizofrenii, a tym samym negatywnie wpływają na funkcjonowanie społeczne chorego. Co istotne, zaburzenia te mogą pojawiać się już w wieku dziecięcym/młodzieńczym poprzedzając wystąpienie pierwszego epizodu psychiatrycznego. U dzieci obciążonych ryzykiem zachorowania na schizofrenie pojawienie się wspomnianych zaburzeń może być zwiastunem zachorowania na tę chorobę. Niewiele wiadomo o farmakoterapii tej grupy osób. Współczesne leki przeciw-psychotyczne łagodzą objawy psychiatryczne, ale w niewystarczającym

stopniu leczą objawy „negatywne” i kognitywne pacjentów chorych na schizofrenię. Stąd też ważnym jest poszukiwanie nowych terapii, które były by skuteczne w łagodzeniu zaburzeń socjalnych i poznawczych także u osób, u których nie rozwinęło się jeszcze pełne spectrum choroby.

Ze względu na istotną rolę w regulacji procesów poznawczych oraz związek z patogenezą schizofrenii nikotynowe receptory cholinergiczne podtypu $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nACh) wydają się być obiecującym celem farmakoterapii zaburzeń kognitywnych i objawów negatywnych schizofrenii. Receptory te mogą być aktywowane poprzez agonistę lub tzw. pozytywne modulatory allosteryczne (PAM). Celem niniejszego projektu jest ocena skuteczności ligandów receptora $\alpha 7$ nACh w poprawie funkcji społecznych i poznawczych w neurorozwojowym modelu schizofrenii u szczurów w wieku młodzieńczym. U szczurów obu płci w 30-40 dniu życia porównana zostanie skuteczność ligandów $\alpha 7$ nAChR w poprawie dysfunkcji zachowań społecznych (tj. zabawa socjalna, wokalizacja ultradźwiękowa) i procesów poznawczych (tj., pamięć wzrokowa).

Wyniki projektu poszerzą wiedzę odnośnie roli receptora $\alpha 7$ nACh regulacji funkcji społecznych i poznawczych. Będą stanowić również przesłankę dla rozwoju farmakoterapii chorób związanych z osłabieniem funkcji poznawczych i społecznych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

280 samców szczurów Sprague–Dawley, 327 samic szczurów Sprague–Dawley

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Nie można zastosować metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów bez wykorzystania zwierząt. Przeprowadzając badania behawioralne dotyczące złożonych funkcji poznawczych i socjalnych niemożliwym jest zastąpienie zwierząt kręgowych innymi zwierzętami. Istniejące modele zwierzęce zaburzeń związanych ze schizofrenią są opracowane właśnie dla gryzoni laboratoryjnych, głównie szczurów. Dodatkowo bogaty repertuar behawioralny szczurów pozwala na wnikliwą analizę zachowań tych zwierząt. Szczególnie dotyczy to bogatej struktury wokalizacji ultradźwiękowych oraz tzw. „*playing behaviour*” czyli zabaw młodocianych szczurów, których ocena jest niezwykle ważna przy ocenie zaburzeń w wieku młodocianym. Liczba zwierząt wykorzystanych w planowanych badaniach została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia planowanych celów. Zwierzęta użyte w teście socjalnej zabawy będą następnie użyte w teście rozpoznania nowego obiektu. Taka strategia pozwala na znaczne zmniejszenie liczby zwierząt wymaganych do wykonania planowanych testów behawioralnych. Dodatkowo procedury są tak zmodyfikowane, aby uzyskać jak najwięcej informacji podczas doświadczenia. Przykładowo w teście zabawy socjalnej będzie także nagrywana a następnie analizowana wokalizacja ultradźwiękowa. Zwierzęta zostaną uśmiercone bezpośrednio po ostatnim teście behawioralnym, a ich tkanki będą przeznaczone do dalszej analizy biochemicznej.

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody

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

badawcze zostały dobrane tak, aby eliminowały ból, cierpienie czy dystres (np., osvajane z ręką eksperymentatora tzw. „*handling*”). Stosowane metody badawcze są w dużej mierze oparte na naturalnym zachowaniu szczurów, takim jak interakcja z drugim osobnikiem, emisja wokalizacji ultradźwiękowej czy eksploracja nowych obiektów. W wybranych testach nie będą stosowane stresogenne bodźce awersyjne. W przypadku testu socjalnej zabawy, procedura tak została zmodyfikowana, aby ograniczyć czas izolacji (niezbędny do nasilenia zachowań społecznych) do minimum, czyli 2 h przed testem w miejsce stosowanej poprzednio u zwierząt dorosłych 5-dniowej izolacji.

Przygotowując wniosek, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PUB MED i Google Scholar. Wykorzystano słowa kluczowe: cognition/social play/ultrasonic vocalisation/ novel object/animal models of schizophrenia/methylazoksymethanol/premorbid symptoms of schizophrenia/rat/ schizophrenia/alpha7 nicotinic receptors.

Na podstawie istniejącej literatury stwierdzono, że

A. model oparty na podaniach ciężarnym samicom szczura metylazoksymetanolu stanowi jeden z najczęściej stosowanych neurorozwojowych modeli schizofrenii.

B. analiza komunikacji ultradźwiękowej stanowi cenne narzędzie do oceny procesu komunikacji/stanu emocjonalnego szczurów. Brak jest jednak szczegółowej analizy wokalizacji ultradźwiękowej w zwierzęcych modelach schizofrenii oraz jej zmian pod wpływem leków.

C. pomimo istniejących różnic w zachorowaniu na schizofrenie, przebiegu choroby i skuteczności leków, samice są zwykle pomijane w badaniach przedklinicznych.

D. receptor $\alpha 7$ nACh może stanowić cel farmakoterapii zaburzeń socjalnych i poznawczych związanych ze schizofrenią.

E. brak jest danych na temat działania związków aktywujących/modelujących aktywność $\alpha 7$ nACh u osobników młodocianych, u których stwierdzono występowanie zaburzeń funkcji społecznych/komunikacyjnych/poznawczych.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie istniejącej wiedzy na temat roli receptora $\alpha 7$ nACh w regulacji funkcji socjalnych (w tym wokalizacji ultradźwiękowej) i poznawczych.

B. Wskazanie skuteczności ligandów $\alpha 7$ nACh jako możliwej terapii zaburzeń, które pojawiają się u osób z grupy ryzyka zachorowania na schizofrenię już w wieku młodzieńczym i tym samym poprzedzają wystąpienie epizodu psychiatrycznego.

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.