

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projekt: Określenie roli układów neuronalno-glejowych CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R w molekularnych mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych w neurorozwojowych modelach schizofrenii: badania *in vivo* i *in vitro*

2.Czas trwania projektu: 36 miesięcy

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): komunikacja neuron-mikroglej, fraktalkina, schizofrenia, leki przeciwpsychotyczne, antygeny powierzchniowe CD

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.

Różnorodny obraz kliniczny schizofrenii oraz brak jednoznacznego określenia jej podłoża biologicznego sprawiają, że terapia tego schorzenia jest złożona i niestety niezadowalająca. Próby wyjaśnienia patomechanizmów oraz poszukiwanie nowych punktów uchwytu dla jej farmakoterapii stanowią w dalszym ciągu cel aktualny i zasadny. Ostatnio zainteresowaniem cieszy się pogląd, że schizofrenia jest chorobą neurorozwojową, a popierają go wyniki badań populacyjnych i epidemiologicznych. Wskazują one, że aktywacja układu odpornościowego matki w okresie ciąży zaburza u potomstwa naturalne procesy neurorozwojowe oraz komunikację neuronalno-mikroglejową, a tym samym homeostazę mózgu. Najnowsze badania wskazują na duże znaczenie niektórych chemokin, w tym fraktalkiny oraz antygenów powierzchniowych, jak CD200 i ich receptorów w kontroli i utrzymaniu tej komunikacji. Kluczowe znaczenie biologiczne tych mechanizmów wynika ze specyficznej lokalizacji liganda,

głównie na neuronach oraz receptorów na komórkach mikrogleju.

W oparciu o nasze badania wstępne oraz dostępne dane sugerujemy, że dysfunkcje systemów białkowych CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R kontrolujących komunikację pomiędzy neuronami a mikroglejem prowadzą nie tylko do nadmiernej aktywacji mikrogleju, ale wpływając także na inne funkcje tych komórek w mózgu. Ponieważ dotychczasowe dane wskazują, że przeciwpsychotyczne leki atypowe stosowane w terapii schizofrenii normalizują niektóre z tych dysfunkcji mikrogleju, zasadne wydaje się wnioskowanie, iż powyższe układy białek mogą być nowym atrakcyjnym targetem ich terapeutycznego działania.

Celem projektu jest zatem określenie roli fraktalkiny oraz antygenu CD200 i ich receptorów nie tylko w patogenezie schizofrenii, ale także w mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych.

Uzyskane w projekcie wyniki określą rolę leków przeciwpsychotycznych w regulacji w/w układów w zwierzęcych neurorozwojowych modelach schizofrenii. Może to przyczynić się do zwiększenia efektywności terapii schizofrenii.

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

Szczury Sprague-Dawley (samice, samce, potomstwo), liczba zwierząt: 680.

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

\_\_EBSCO;\_\_PUBMED;\_\_Google Scholar;\_\_AGRICOLA; \_\_ScienceDirect; \_\_Web of Science (JCR);

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

Zróznicowany obraz kliniczny schizofrenii pokazuje, że podłoże tego schorzenia jest złożone oraz niejednorodne i jak dotychczas pomimo wielu lat badań nie udało się zdefiniować go jednoznacznie. Fakt ten utrudnia także dobór właściwej farmakoterapii, która obecnie jest mało efektywna. Dlatego poszukiwanie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla bardziej skuteczniejszych farmakoterapii w oparciu o najnowsze trendy dotyczące przyczyn rozwoju choroby wydaje się ważne i zasadne.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli:

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

wyjaśnić rolę zaburzeń badanych układów białek na zwiększenie podatności na zachorowania na schizofrenię w dorosłym życiu, a z drugiej strony ma szansę odkryć nowe potencjalne punkty uchwytu dla działania leków przeciwpsychotycznych. Co więcej, podatność układów CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R na modulację przez leki atypowe może dać nowe, praktyczne narzędzie dla podniesienia skuteczności farmakoterapii schizofrenii, zwłaszcza jej symptomów negatywnych i kognitywnych.

Obecnie dominującym sposobem rozumienia przyczyn schizofrenii jest teoria neurorozwojowa, która zakłada, że pojawienie się objawów choroby jest końcowym etapem nieprawidłowych zmian zachodzących w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, które mają miejsce najprawdopodobniej jeszcze w okresie życia płodowego, a następnie w okresie okołoporodowym i wczesnego dzieciństwa. Jest to choroba charakteryzująca się zaburzeniami w funkcjonowaniu mózgu. Dlatego, pomimo braku danych dotyczących określenia roli układów białek neuronalno-glejowych w neurorozwojowych modelach schizofrenii, nie można tego schorzenia modelować tylko w badaniach *in vitro*. Konieczne jest użycie zwierząt gdyż tylko one posiadają w pełni rozwinięty, wysoko zorganizowany układ nerwowy i rozbudowane życie emocjonalne. Jedynym sposobem na ograniczenie liczby zwierząt są hodowle organotypowe, które pozwalają na zachowanie cytoarchitektury mózgu, funkcjonalnych połączeń międzykomórkowych i dają możliwości modulowania komunikacji neuron-mikroglej co stanowi novum w tego typu badaniach.