

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: **Ocena zmian behawioralnych w zwierzęcych modelach autyzmu**

1.Czas trwania projektu: 28 miesięcy

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) badania behawioralne, autyzm, zachowania socjalne, komunikacja, testy kognitywne.

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

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

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. autism spectrum disorders, ASD) to obecnie najczęściej występujące zaburzenia neurorozwojowe, które stanowią jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych i społecznych współczesnego świata. ASD charakteryzuje występowanie dwóch osiowych objawów: zaburzeń komunikacji/interakcji społecznych oraz powtarzalnych zachowań. Deficyty te występujących od wczesnych etapów rozwoju i utrzymują się w okresie dorosłości, co prowadzi to do poważnego ograniczenia funkcjonowania w codziennym życiu. W leczeniu autyzmu stosuje się wiele

leków, które skierowane są przede wszystkim na niwelowanie współistniejących objawów. Ciągłe jednak trwa poszukiwanie skutecznej farmakoterapii, która prowadziłaby do normalizacji osiowych objawów ASD. Nasza hipoteza badawcza opiera się na założeniu, że selektywna stymulacja receptora $\alpha 7$ -nACh będzie skuteczna wobec zarówno osiowych objawów ASD, jak i współistniejących zaburzeń. W celu weryfikacji tej hipotezy, planujemy ocenić efekty ligandów (tj. pozytywnych allosterycznych modulatorów i agonisty) receptora $\alpha 7$ -nACh w modelach autyzmu u szczurów. Badania prowadzone w testach behawioralnych zostaną uzupełnione oceną zmian neurochemicznych.

W pierwszym etapie badań, stanowiących przedmiot niniejszego wniosku, planujemy ocenić zmiany behawioralne w modelach autyzmu. W badaniach zostaną wykorzystane dwa modele autyzmu oparte o działanie czynników neurorozwojowych, polegające na podaniu ciężarnym samicom szczurów (i) kwasu walproinowego (valproic acid, VPA) i/lub (ii) komponenty wirusowej, tj. kwasu poliinozynowo-policytydylowego (poli(I:C)). Oba modele prezentują zachowania charakterystyczne dla osiowych objawów autyzmu, jak i zmiany w obrębie układu cholinergicznego, w tym te związane z receptorem $\alpha 7$ -nACh. Występowanie charakterystycznych dla autyzmu zmian będzie monitorowane od wczesnego okresu postnatalnego do dorosłości.

Na podstawie uzyskanych wyników zostaną wybrane testy/modelo do dalszych badań, tj. oceny skuteczności ligandów $\alpha 7$ -nACh. Dane te przyczynia się również do pogłębienia wiedzy odnośnie zwierzęcych modeli ASD, ze szczególnym uwzględnieniem: zawansowanej analizy komunikacji ultradźwiękowej u szczurów, długotrwałej analizy zmian behawioralnych, czy też korelacji pomiędzy współwystępowaniem różnych kategorii objawów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Łączna liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w doświadczeniu to 528 szczurów szczepu Sprague-Dawley (240 samców i 288 samic).

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 niemożliwym jest zastąpienie zwierząt kręgowych innymi zwierzętami. Istniejące modele zwierzęce zaburzeń związanych z ASD 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 w obszarze badań dotyczących zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Liczba wykorzystywanych w planowanych badaniach zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów. Planowane testy behawioralne zgrupowane zostały w „baterię” czyli zestaw testów. Pozwala to na wykorzystanie tych samych zwierząt we wszystkich testach. Prowadzi to do radykalnego zmniejszenia liczby zwierząt wymaganych do wykonania planowanych badań. Dodatkowo procedury są tak zmodyfikowane aby uzyskać jak najwięcej informacji podczas doświadczenia. Przykładowo w teście interakcji społecznych będzie także nagrywana a następnie analizowana wokalizacja ultradźwiękowa, a podczas adaptacji do testu będą rejestrowane zachowania stereotypowe.

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby eliminowały ból, cierpienie czy dystres. Stosowane metody badawcze są w większości oparte na naturalnym repertuarze zachowań szczurów, jak

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

na przykład interakcje socjalne, emisja wokalizacji czy naturalna tendencja do zagrzebywania nowych przedmiotów. Inne procedury zawierają elementy uczenia w oparciu o nagrodę pokarmową. Nie stosowane są modele oparte o bodźce awersyjne, które mogły by mieć działanie stresogenne. W przypadku testu interakcji socjalnym, procedura tak została zmodyfikowana aby ograniczyć czas izolacji (niezbędny do nasilenia zachowań społecznych) do minimum, czyli 2 h przed testem w miejsce stosowanej poprzednio 5-dniowej izolacji. W przypadku testu oceniającego bramkowanie czuciowo-ruchowe wprowadzono modyfikacje polegające na ograniczeniu liczby powtórzeń bodźców do 4 (standardowo stosowane w literaturze to 10-20 powtórzeń), co znacznie skraca czas testu i zmniejsza ewentualny związany z nim dyskomfort.