

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Poza świadomym widzeniem - potencjalne źródło terapii wzroku”

2. Czas trwania projektu: 01.10.2016 r. – 01.10.2020 r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) wzrok, siatkówka, plastyczność wzrokowa, kora wzrokowa, trening wzrokowy.

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): A. Badania podstawowe

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.

Główną przyczyną utraty wzroku w starszym wieku jest degeneracja plamki żółtej. Szacunkowo uważa się, że na całym świecie liczba chorych sięga 50 mln ludzi po 50-tym roku życia, w tym około 1 mln Polaków. Obniżenie jakości widzenia powstałe w wyniku nieodwracalnego uszkodzenia centralnej siatkówki prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności chorych. Wiadomo, że postrzeganie głębi i widzenie w trakcie lokomocji są zależne od widzenia peryferycznego, które nie jest uszkodzone u chorych, ponieważ siatkówka odpowiadająca za ten fragment pola widzenia jest zdrowa. Widzenie peryferyczne i centralne współpracują ze sobą. Informacja z peryferyjnych obszarów siatkówki informuje układ wzrokowy o konieczności skierowania wzroku w stronę bodźca, który peryferyjna część układu wzrokowego sklasyfikuje jako ważny; wtedy stanie się on przedmiotem szczegółowej świadomej analizy. Nadzieję zatem powinny rodzić terapie angażujące zdrową część siatkówki, obejmującą nawet w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby aż 70% pola widzenia. Mobilizacja ich działania może kompensować skutki uszkodzenia widzenia centralnego.

Celem niniejszego projektu jest zbadanie wpływu treningu wzrokowego wzmacniającego widzenie peryferyczne na funkcjonowanie układu wzrokowego w zwierzęcym modelu degeneracji plamki żółtej, laserowym uszkodzeniu centralnej siatkówki kota.

Nasze wstępne badania pokazują, że uczenie się zadań wykrywania ruchu bodźców przed uszkodzeniem centralnej siatkówki skutkuje szybkim odzyskaniem sprawności wzrokowej kotów. Planujemy u zwierząt z uszkodzoną centralną siatkówką po pierwsze doprowadzić treningiem widzenia ruchomych bodźców do znacznej poprawy widzenia, a po drugie zbadać neurochemiczne i komórkowe podstawy tego procesu. W tym celu sprawdzimy przebieg zmian poziomu neuroprzekaźnika pobudzeniowego i hamującego w korze wzrokowej

mózgu przy pomocy nieinwazyjnej spektroskopii rezonansu magnetycznego. Także przy pomocy nieinwazyjnych badań rezonansowych, zbadamy zmiany w strukturze anatomicznej mózgu. Mamy nadzieję, że w zwierzęcym modelu degeneracji plamki żółtej uda się nam wywołać rekrutację drogi wzrokowej biegnącej ze zdrowej części siatkówki, a planowane przez nas badania molekularne przyczynią się do poznania mechanizmów tego plastycznego procesu.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Dorosłe koty domowe (n=30), pochodzące z rejestrowanej hodowli. Sześć kotów zostanie wykorzystanych do optymalizacji badań rezonansowych i weryfikacji *post mortem* właściwego położenia ROI (ang. region of interest), obszaru w mózgu kota w którym wykonaliśmy pomiary w trakcie badań rezonansowych. 24 kotów wykorzystanych do treningu wzrokowego i właściwych badań rezonansowych. 12 kotów to grupa z uszkodzeniem siatkówki, a kolejne 12 kotów będzie stanowić kontrolę. Grupa eksperymentalna i kontrolna będzie brała udział w treningu wzrokowym.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania układu wzrokowego nie mogą być przeprowadzone na zwierzętach prymitywniejszych takich, jak szczur czy mysz, ponieważ ich układ wzrokowy nie jest dostatecznie złożony, przez co nie można go bezpośrednio porównywać z układem wzrokowym człowieka tak jak można to zrobić w przypadku badanego przez nas kota, który ma bardzo dobrze rozwinięty układ wzrokowy (*R. Payne. Evidence for visual cortical area homologs in cat and macaque monkey. 1993. Cerebral Cortex 3:1-25.; G. A. Orban, L. Lagae, S. Raiguel, B. Gulyas and H. Maes. Analysis of complex motion signals in the brain of cats and monkey. 1989. Ed. Rodney M.J Cotterill, Cambridge University Press.*). Istnieje także dużo informacji dotyczących wzrokowych pól korowych u kota (*Mark A. Berkley. Cat visual psychophysics: neural correlates and comparisons with man. 1976. Academic Press, INC; Siegel W. Daw . Visual development. 1995 Plenum Press, New York; Donald E. Mitchell and Brian Timney. Postnatal development of function in the mammalian visual System. 1984. Handbook of Physiology – The Nervous System III, Part 1, 2 pp 507-555.*). Badania w podobnym kierunku prowadzi się na małpach.

Przygotowując projekt badawczy sprawdziliśmy systematycznie stan istniejącej wiedzy w bazach danych

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

PUBMED i Google Scholar wpisując słowa kluczowe: retinal lesion, adult cortical plasticity, AMD age macular degeneration, cat, human, monkey, vision, retina, plasticity, visual cortex.

A. Wieloletnie przeszukiwanie literatury potwierdza, że kot jest dobrym modelem układu wzrokowego człowieka, a obuoczne, centralne laserowe uszkodzenie siatkówki jest uznanym modelem schorzenia siatkówki w starczym wieku, jakim jest degeneracja plamki żółtej. Istnieje dużo danych literaturowych opisujących wpływ uszkodzenia siatkówki na pierwszorzędową korę wzrokową.

B. Brak jest danych opisujących wpływ uszkodzenia siatkówki na okolice korowe wyższego rzędu. Nie znane są również efekty treningu wzrokowego obejmujące nieuszkodzone peryferie widzenia. Do tej pory nie prowadzono badań rezonansowych pozwalających opisać zmiany anatomiczne w kontrolowanym czasie po uszkodzeniu siatkówki.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli nam sprawdzić, czy jest możliwe wywołanie rekrutacji po przez trening drogi wzrokowej biegnącej ze zdrowej części siatkówki i opisać które rejony mózgu są zaangażowane w odbudowanie funkcji wzrokowych po uszkodzeniu siatkówki. Planowane przez nas badania molekularne przyczynią się do poznania mechanizmów tego plastycznego procesu.

Ograniczyliśmy liczbę zwierząt wykorzystanych w doświadczeniu dzięki zastosowaniu technik rezonansowych, które umożliwiają zbadanie równocześnie, anatomicznych i molekularnych aspektów plastyczności w wielu rejonach mózgu. Wszystkie procedury eksperymentalne zostały tak zaplanowane aby przysparzały zwierzętom jak najmniej cierpień. Do takich standardowych działań należy zastosowanie narkozy poprzedzone wstępną sedacją, w czasie przeprowadzania lezji siatkówkowych i w trakcie trwania badań rezonansowych. Będziemy prowadzić obserwacje zachowania zwierząt po uszkodzeniu siatkówki zgodnie z ostatnio opublikowaną listą objawów bólu u kotów (*Merola I, Mills DS. Behavioural Signs of Pain in Cats: An Expert Consensus. PLoS One. 2016, 24;11*). Po wybudzeniu, po lezji siatkówkowej będziemy podawać miejscowe znieczulenie gałki ocznej.

Podczas badań rezonansowych temperatura zwierzęcia będzie monitorowana i utrzymywana na stałym poziomie przy pomocy specjalnego podgrzewanego łóżeczka, a akcja serca i utlenowanie krwi stale monitorowane. Przez cały czas eksperymentu, a w szczególności do momentu wybudzenia z narkozy zwierzęta będą monitorowane przez weterynarza.