

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „**Zbadanie wpływu obniżenia poziomu białka TDP-43 na procesy pobudliwości neuronów**”

2. Czas trwania projektu 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **TDP-43, kindling, PTZ, rat, animal models**

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.

TDP-43 jest białkiem zaliczanym do rodziny heterogennych rybonukleoprotein, zaangażowanym w szereg procesów związanych z metabolizmem i obróbką cząsteczek RNA. W 2006 roku zostało opisane jako główna składowa patologicznych białkowych agregatów, występujących w przypadkach chorób neurodegeneracyjnych – otępienia czołowo-skroniowego oraz stwardnienia zanikowego bocznego. Jednak mimo szeroko zakrojonych badań, zarówno rola TDP-43 w patofizjologii, jak i jego funkcje fizjologiczne nie są do końca jasne.

Wyniki dotychczasowych badań pozwalają sądzić, że zaburzenie poziomu białka TDP-43 w komórce nerwowej prowadzi do zmian poziomów wariantów transkrypcyjnych podjednostek receptorów glutaminianergicznych. Co ciekawe, zależność taka jest wyrażana silniej w warunkach pobudzenia neuronalnego z wykorzystaniem pentylenotetrazolu (PTZ), podawanego jednorazowo w dawce

nadprogowej (50 mg/kg).

W planowanym doświadczeniu, chcemy wykorzystać inny powszechnie stosowany model - kindlingu PTZ. W związku z zaobserwowanymi przez nas zmianami w składzie podjednostkowym receptorów dla glutaminianu po pojedynczym podaniu PTZ, chcemy zweryfikować czy zastosowanie modelu kindlingu, w którym kilkakrotnie podawane są podprogowe dawki związku, doprowadzi do wyraźniejszych efektów na poziomie molekularnym oraz czy doprowadzi do zwyrodnienia komórek nerwowych u szczurów z zaburzonym poziomem TDP-43. W świetle coraz bardziej powszechnej teorii, zakładającej, że u podstaw wielu chorób neurozwyrodnieniowych leżą zaburzenia w pobudzającym przekazywaniu glutaminergicznym, przeprowadzenie takiego doświadczenia pozwoli nam na weryfikację takiego poglądu w kontekście zaburzenia poziomu białka TDP-43 oraz pozwoli na określenie przydatności wytworzonego przez nas modelu zwierzęcego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczury Wistar kontrolne (liczba zwierząt – 20 osobników)

Szczury Wistar Syn-TDP-43 I linia (liczba zwierząt – 20 osobników)

Szczury Wistar Syn-TDP-43 II linia (liczba zwierząt – 20 osobników)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

ZASTĄPIENIE

Ze względu na cel badawczy, konieczność obserwowania złożonych zjawisk metabolicznych/fizjologicznych (uwzględniających współdziałanie wielu narządów, gruczołów i tkanek) nie można zastąpić proponowanego modelu szczurzego zwierzętami o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego, ani też metodami in vitro (hodowle tkankowe, komórkowe).

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

OGRANICZENIE

Spełniając “zasadę ograniczenia” zredukowana do koniecznego minimum została liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w eksperymencie. Wielkość grupy pozwoli na wiarygodną analizę statystyczną i weryfikację postawionego problemu badawczego.

UDOSKONALENIE

Nadrzędnym celem jest ograniczenie cierpienia i stresu zwierząt, związanego z przeprowadzanymi procedurami. W przypadku opisywanego doświadczenia, zastosowane będą środki ograniczające dyskomfort zwierząt do wynikającego z założeń doświadczeń. Na czas występowania drgawek będą one umieszczane w styropianowych pudełkach, ograniczających możliwe uszkodzenia ciała. Kolejnym działaniem zmniejszającym stres zwierząt będzie przestrzeganie ograniczonej do eksperymentatora i opiekuna, liczby osób pracujących z badanymi zwierzętami. W planowanych doświadczeniach zastosowany zostanie sprawdzony protokół wykorzystywany uprzednio przez inne grupy badawcze w IBD.