

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „**Badanie wpływu dopaminowych receptorów D1 i D2 w korze orbitofrontalnej szczura na giętkość poznawczą i wrażliwość na informacje zwrotne za pomocą testu probabilistycznego przeuczania.**”

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **funkcje wykonawcze, dopamina, model zwierzęcy, mechanizm neuronalny, uczenie się.**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **Badania podstawowe**

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.

Już kilka dekad temu neuropsycholodzy odkryli zestaw mechanizmów psychologicznych, nazywanych funkcjami wykonawczymi, które umożliwiają realizację celów przez wybór i podtrzymywanie adekwatnych zachowań. Pacjenci neurologiczni z uszkodzeniami kory przedczołowej wykazują poważną niepełnosprawność w tym względzie, mimo braku zaburzeń ogólnej inteligencji. Obecnie wiadomo, że osoby cierpiące na zaburzenia psychiczne również mają problemy z funkcjami wykonawczymi.

Jedną z podstawowych funkcji wykonawczych jest tzw. giętkość poznawcza, która umożliwia zmianę nawyków. Zaburzenia giętkości poznawczej powodują sztywność zachowań, która skutkuje poważnymi

trudnościami w życiu codziennym. Mimo, że nie istnieją leki na powyższe zaburzenia, możliwe wydaje się farmakologiczne wspomaganie ich terapii. Aby osiągnąć ten cel należy poznać mechanizm neuronalny giętkości poznawczej, do czego niezbędne są badania z wykorzystaniem zwierząt.

Niedawno opracowano wersję klinicznego testu giętkości poznawczej dla gryzoni. W zadaniu tym, szczur musi wybrać jedną z dwóch opcji (dźwigni), z których jedna nagradzana jest w 80% wyborów, druga natomiast tylko w 20%. Po nauczaniu się, która z dźwigni jest „lepszą”, prawdopodobieństwa są zamieniane.

W niniejszym projekcie, związki precyzyjnie wiążące się z dopaminowymi receptorami typu D1 lub D2 zostaną podane domózgowo szczurom, dokładnie do struktur przedczołowych odpowiedzialnych za elastyczne zachowanie w sytuacji niepewności. Bezpośrednio po podaniach zwierzęta wykonają powyższy test. Analiza zachowania zwierząt pozwoli na dookreślenie roli powyższych receptorów w giętkości poznawczej, która to rola jak dotąd nie została zbadana.

W trakcie realizacji projektu zwierzęta mogą doświadczyć bólu pooperacyjnego, który będzie zminimalizowany przez podawanie środków przeciwbólowych. Przez okres 6 do 8 tygodni szczury będą również żyć w klatkach pojedynczych, celem uniknięcia urazów wynikających z uszkodzenia aparatu do podań, w skutek interakcji społecznych (zabawa, ustalanie dominacji). Dystres wynikający z zastosowania izolacji będzie zminimalizowany przez trzymanie zwierząt w przezroczystych klatkach w pobliżu zwierząt z własnej grupy oraz codzienny kontakt fizyczny z opiekunem (głaskanie, gilgotanie).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Maksymalna liczba zwierząt biorących udział w projekcie wyniesie 196. Wszystkie badania zrealizowane zostaną na samcach szczurów szczepu Sprague-Dawley.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

1. **Zastąpienie:** projekt dotyczy zbadania farmakologii mechanizmu neuronalnego wyższych funkcji poznawczych, w związku z czym niemożliwe jest zastąpienie modelu zwierzęcego innym modelem, ponieważ nie istnieją modele *in silico* opisujące badane zjawisko, gdyż jego mechanizm jest zbyt skomplikowany.

2. **Ograniczenie:** znacząco zredukowano liczbę zwierząt użytych w eksperymencie przez zastosowanie protokołu powtarzanych pomiarów w schemacie kwadratu łacińskiego, w którym to każde zwierzę testowane jest cztery razy. Ponadto, paradygmat behawioralny zastosowany w projekcie, umożliwia jednocześnie zbadanie dwóch funkcji poznawczych oraz przeprowadzenie dodatkowych analiz (matematyczne modelowanie zachowania - ang. *Reinforcement Learning*, regresja logistyczna), które dostarczą dodatkowych informacji na temat wpływu zastosowanych manipulacji na zachowanie zwierząt.

3. **Udoskonalenie:** zadanie behawioralne stosowane w niniejszym projekcie zostało zmodyfikowane w porównaniu do wersji używanej jak dotąd w naszym laboratorium, celem wyeliminowania bólu i cierpienia zwierząt oraz zwiększenia porównywalności wyników z badaniami prowadzonymi w innych ośrodkach. W poprzedniej wersji negatywnym wzmocnieniem w zadaniu był umiarkowany szok elektryczny, podczas gdy w obecnym projekcie jest nim brak spodziewanej nagrody. Dzięki temu czynność testów behawioralnych zwierząt jest teraz kompletnie bezbolesna.

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