

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ podań JQ-1 w okresie adolescencji na rozwój zaburzeń behawioralnych w MAM-E17 modelu schizofrenii.

2. Czas trwania projektu: 13 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, neurorozwój, mechanizmy epigenetyczne, zwierzęce modele schizofrenii, białka BET

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

Najnowsze dane literaturowe wskazują, że symptomy schizofrenii, pojawiające się dopiero u osób dorosłych, są związane z występującymi w okresie dzieciństwa i/lub adolescencji zaburzeniami rozwoju mózgu wywołanymi przez czynniki prenatalne, okołoporodowe lub genetyczne. Ponadto szereg badań epidemiologicznych i klinicznych wskazuje, że możliwość interwencji środowiskowej lub farmakologicznej w okresie dzieciństwa lub adolescencji, czyli przed manifestacją pierwszych objawów tej choroby, mogłoby zapobiec lub złagodzić jej przebieg. Procesy prowadzące do zaburzeń rozwoju mózgu w schizofrenii nie są dokładnie poznane, ale sugeruje się m.in. nieprawidłowości w funkcjonowaniu mechanizmów epigenetycznych w rozwoju objawów schizofrenii. Dlatego też celem proponowanych badań jest określenie roli białek z rodziny BET (bromodomain and extraterminal domain) w okresie adolescencji w rozwoju objawów schizofrenii w zwierzęcym modelu schizofrenii. W niniejszych badaniach zastosowany zostanie neurorozwojowy model schizofrenii oparty na prenatalnym podaniu mitotoksyny, metylazoksymetanolu (MAM). Potomstwu (samcom i samicom) zostanie podany w okresie adolescencji inhibitor białek BET, JQ-1 w celu funkcjonalnego zahamowania białek BET, które poprzez modulację procesów epigenetycznych regulują transkrypcję genów zaangażowanych w prawidłowy rozwój mózgu. W okresie dorosłości będą analizowane u zwierząt zaburzenia behawioralne obserwowane również

w schizofrenii takie jak: deficyt interakcji socjalnych, zaburzenia pamięci oraz sensorymotorycznego bramkowania. W pobranych strukturach mózgu zostaną przeprowadzone badania proteomiczne i genomowe w celu korelacji poziomu białek BET oraz ekspresji białek i genów związanych z patomechanizmem schizofrenii z wynikami badań behawioralnych. Równolegle zostaną w dorosłości przeprowadzone badania elektrofizjologiczne w celu określenia specyficznych zmian w funkcjonowaniu struktur mózgu związanych z patomechanizmem schizofrenii po podaniach inhibitora białek BET w okresie adolescencji. Proponowane doświadczenia mogą przyczynić się do rozwoju nowych kierunków terapeutycznych w schizofrenii.

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

Planuje się wykorzystanie 160 zwierząt, szczur wędrowny

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

Podczas przygotowywania niniejszego wniosku sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych piśmiennictwa naukowego. Na podstawie poznanych danych literaturowych można stwierdzić, że:

A. Białka z rodziny BET są zaangażowane w etiologię i patomechanizm chorób neurorozwojowych takich jak autyzm.

B. Inhibitor białek BET, (+) JQ-1, wpływa na procesy pamięci analizowane w testach behawioralnych oraz badaniach elektrofizjologicznych. Ponadto (+) JQ-1 jest stosowany w leczeniu chorób onkologicznych i immunologicznych, nie jest toksyczny i dobrze penetruje przez barierę krew-mózg, ale jak na razie brak danych dotyczących potencjalnego zastosowania JQ-1 w leczeniu schizofrenii..

Dane uzyskane z proponowanego projektu mogą pomóc w poszerzeniu i zrozumieniu istniejącego stanu wiedzy o roli mechanizmów epigenetycznych, a zwłaszcza białek BET w rozwoju schizofrenii oraz przyczynić się do rozwoju nowych kierunków terapeutycznych w schizofrenii

### 1. Zasada zastąpienia

Nie jest możliwe zastosowanie innej metody badawczej niż proponowana w niniejszym wniosku, która pozwoli na osiągnięcie celu badawczego postawionego w planowanym eksperymencie. W celu modelowania etiologii oraz dynamiki rozwoju chorób neuropsychiatrycznych niemożliwe jest zastąpienie zwierząt kręgowych innymi zwierzętami, a przedstawiony w niniejszym wniosku model badawczy jest opracowany dla gryzoni laboratoryjnych, głównie dla szczurów.

### 2. Zasada ograniczenia

Liczebność zwierząt w grupach wykorzystywanych w planowanych badaniach została ograniczona do liczby pozwalającej na osiągnięcie określonych celów badawczych i bazującej na własnych doświadczeniach dotyczących zastosowania zwierzęcych modeli do badania schizofrenii. Proponowana liczba zwierząt uwzględnia zarówno specyfikę rozrodu szczurów, jak też ich odpowiedź na działanie prenatalnych czynników środowiskowych i pozwala na osiągnięcie wyników istotnych statystycznie w planowanych analizach behawioralnych, biochemicznych oraz elektrofizjologicznych.

### 3. Zasada udoskonalenia

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

Proponowany model schizofrenii jest oparty tylko na jednokrotnym prenatalnym podaniu substancji czynnej MAM, w przeciwieństwie do innych modeli neurorozwojowych schizofrenii np. opartych na blokadzie receptora NMDA, które są związane z wielokrotnym prenatalnym lub postnatalnym podaniem substancji czynnej np. antagonisty receptora NMDA. Proponowany model uwzględnia wszystkie aspekty związane z rozwojem i patomechanizmem schizofrenii u ludzi i nie wywołuje bólu, cierpienia czy dystresu u zwierząt, a prenatalna manipulacja prowadzi do rozwoju u potomstwa tylko odpowiedzi behawioralnych, które są obserwowane w schizofrenii, np. dysfunkcje socjalne i kognitywne. Dlatego też zwierzęcy neurorozwojowy model schizofrenii zaproponowany w niniejszym wniosku jest powszechnie stosowany do modelowania schizofrenii. Ponadto zostaną zastosowane nowoczesne metody proteomiczne i genomiczne w celu poznania procesów molekularnych i biochemicznych zachodzących podczas rozwoju schizofrenii, co pozwoli uzyskać odpowiedzi na postawione pytania badawcze.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.