

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ekspresja białek BET w MAM-E17 modelu schizofrenii

2. Czas trwania projektu: 1 rok

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.

Schizofrenia jest chorobą neurorozwojową o ciągle niepoznanej etiologii. Sugeruje się, że zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne mogą prowadzić do jej rozwoju. Uważa się też, że mechanizmy epigenetyczne regulujące ekspresję genów w odpowiedzi na bodźce środowiskowe mogą odgrywać istotną rolę w patomechanizmie schizofrenii. Ze względu na fakt, 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, niezwykle istotne wydają się badania dotyczące zmian w rozwoju mózgu na różnych etapach życia ludzi predysponowanych środowiskowo lub genetycznie do wystąpienia objawów schizofrenii. Szereg badań epidemiologicznych i klinicznych wskazuje, że możliwość interwencji przed manifestacją pierwszych objawów tej choroby mogłoby zapobiec lub złagodzić jej przebieg. Procesy epigenetyczne są niezwykle dynamiczne i mogą stanowić dobry punkt uchwytu we wczesnej terapii schizofrenii. Jednakże, wiedza na temat ich udziału w neurorozwoju mózgu jest ciągle niepełna, pomimo prowadzonych badań. Dlatego też celem naszych badań jest określenie roli modulatorów epigenetycznych z rodziny białek BET (bromodomain and extraterminal domain) w epigenetycznych i molekularnych procesach zachodzących w wybranych strukturach mózgu w zwierzęcym modelu schizofrenii. Białka BET poprzez

modulację procesów epigenetycznych regulują transkrypcję genów zaangażowanych w prawidłowy rozwój mózgu. W niniejszych badaniach zastosowany zostanie neurorozwojowy model schizofrenii oparty na prenatalnym podaniu mitotoksyny, metylazoksymetanolu (MAM), ciężarnym samicom w 17 dniu ciąży. Potomstwo (samce i samice) będą uśmiercane w różnym okresie ich życia postnatalnego (P) – P15, P30, P70 odpowiadających odpowiednio okresowi dzieciństwa, adolescencji oraz wczesnej młodości u ludzi. Na pobranych strukturach mózgu będą prowadzone badania epigenetyczne i molekularne w celu określenia poziomu białek BET oraz udział tych białek w regulacji ekspresji genów związanych z patomechanizmem schizofrenii, w zależności od etapu neurorozwoju mózgu oraz płci. Zastosowane zostaną różne metody biochemiczne (Western blot, qRT-PCR, immunohistochemia, immunoprecypitacja chromatyny).

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

Planuje się wykorzystanie 316 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 typu PubMed czy Google Scholar. Wykorzystano słowa kluczowe: schizophrenia, neurodevelopment, epigenetics, animal model of schizophrenia, BET protein.

Na podstawie poznanych danych literaturowych można stwierdzić, że:

A. Białka z rodziny BET, poprzez modulowanie czynników epigenetycznych oraz regulacji transkrypcji szeregu genów istotnych dla prawidłowego neurorozwoju, są zaangażowane w etiologię i patomechanizm chorób neurorozwojowych takich jak autyzm.

B. Jak na razie brak danych dotyczących roli tych białek w rozwoju schizofrenii.

Dane uzyskane z proponowanego projektu mogą pomóc w:

A. Poszerzeniu i zrozumieniu istniejącego stanu wiedzy o roli mechanizmów epigenetycznych, a zwłaszcza białek BET w rozwoju schizofrenii.

B. Uzyskana wiedza może przyczynić się do rozwoju nowych kierunków terapeutycznych w schizofrenii, co może być istotne ze względu na fakt, że 10-20 % pacjentów chorych na schizofrenię nie opowiada na istniejącą obecnie terapię.

### **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.

### **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

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

potrzebnych do badań biochemicznych, jak też proponowana liczba ciężarnych samic uwzględnia zarówno specyfikę rozrodu szczurów, jak też ich odpowiedź na działanie prenatalnych czynników środowiskowych i pozwala na osiągnięcie wyników istotnych statystycznie w planowanych analizach biochemicznych.

**Zasada udoskonalenia:**

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. Ponadto, zastosowana zostanie jedna z niższych dawek MAM (22 mg/kg) stosowanych w tym modelu (stosowane są też dawki 25-30 mg/kg), która nie jest dawką toksyczną i nie wywołuje u ciężarnych samic bólu czy cierpienia. Dlatego też zwierzęcy neurorozwojowy model schizofrenii zaproponowany w niniejszym wniosku jest powszechnie stosowany do modelowania schizofrenii, także w naszych badaniach. Rola czynników epigenetycznych w rozwoju schizofrenii jest ciągle analizowana ze względu na szybko zachodzącą dynamikę zmian. Dlatego też proponujemy wykonanie badań biochemicznych na różnych etapach rozwoju zwierząt, co pozwoli na określenie istotnego dla schizofrenii okresu dojrzewania mózgu i wskazania potencjalnego okresu ważnego z punktu widzenia prewencji tej choroby.

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.