

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Ocena udziału układów białek neuronalno-glejowych CX3CL1-CX3CR1 i CD200-CD200R w patogenezie schizofrenii oraz w mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych.**

2. Czas trwania projektu **20 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **schizofrenia, komunikacja neuron-mikroglej, fraktalkina, antygeny powierzchniowe CD, leki przeciwpsychotyczne**

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.

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną, która występuje u około 1% populacji ludzkiej. Przyczyny choroby są złożone i nie w pełni poznane, a stosowane obecnie metody leczenia niestety niezadowalające. Dlatego też próby wyjaśnienia podłoża biologicznego schizofrenii, a także poszukiwanie nowych strategii farmakoterapii stanowią cel aktualny i bardzo ważny. Ostatnio dużym zainteresowaniem cieszy się hipoteza, że schizofrenia jest chorobą neurorozwojową. Liczne badania populacyjne i epidemiologiczne wskazują na to, iż aktywacja układu odpornościowego matki w okresie ciąży prowadzi do powstawania nieprawidłowych interakcji neuronalno-glejowych oraz nadmiernej immunostymulacji w mózgu potomstwa, a w konsekwencji do zaburzenia naturalnych procesów neurorozwojowych. Zaburzenia procesów neurorozwojowych w okresie pre- i postnatalnym mogą stać się przyczyną chorób psychicznych w wieku dorosłym. Według najnowszych doniesień podstawowe

znaczenie w kontroli i utrzymaniu komunikacji neuronalno-glejowej odgrywają niektóre chemokiny, w tym fraktalkina (CX3CL1) oraz antygeny powierzchniowe takie jak CD200 wraz ze specyficznymi dla nich receptorami.

W oparciu o nasze badania wstępne oraz dostępne dane literaturowe sugerujemy, że zaburzenia systemów białkowych CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R prowadzą nie tylko do nadmiernej aktywacji mikrogleju, ale także wpływają niekorzystnie na wiele innych funkcji tych komórek. Ponieważ dotychczasowe badania wykazały, że stosowane w leczeniu schizofrenii przeciwpsychotyczne leki atypowe normalizują niektóre z dysfunkcji mikrogleju wnioskujemy, iż powyższe układy białek mogą być nowym atrakcyjnym punktem uchwytu dla ich terapeutycznego działania.

Celem projektu jest zatem określenie roli fraktalkiny (CX3CL1) i antygenu CD200 oraz ich receptorów nie tylko w patogenezie schizofrenii, ale także w mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych. W projekcie zostaną wykorzystane dwa zwierzęce neurorozwojowe modele schizofrenii, a uzyskane dzięki nim wyniki mogą przyczynić się do zwiększenia efektywności terapii tej choroby u ludzi.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*), stado Sprague-Dawley i/lub Wistar (samice, samce, potomstwo), liczba zwierząt: 370

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

__EBSCO; __PUBMED; __Google Scholar; __AGRICOLA; __ScienceDirect; __Web of Science (JCR);

Wykorzystałam słowa kluczowe:

schizofrenia/ CX3CL1-CX3CR1/ CD200-CD200R/ leki przeciwpsychotyczne/ modele schizofrenii/ teoria neurorozwojowa/ Poli I:C/ szczury Sprague-Dawley/Wistar

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

Zróznicowany obraz kliniczny schizofrenii pokazuje, że podłoże tego schorzenia jest złożone oraz niejednorodne i jak dotychczas pomimo wielu lat badań nie udało się zdefiniować go jednoznacznie. Fakt ten utrudnia dobór właściwej farmakoterapii, która obecnie jest mało efektywna. Dlatego też

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

poszukiwanie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla bardziej skuteczniejszych farmakoterapii w oparciu o najnowsze trendy badawcze dotyczące przyczyn rozwoju choroby wydaje się ważne i zasadne. Obecnie dominującym sposobem rozumienia przyczyn schizofrenii jest teoria neurorozwojowa, która zakłada, że pojawienie się objawów choroby jest końcowym etapem nieprawidłowych zmian zachodzących w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, które mają miejsce najprawdopodobniej jeszcze w okresie życia płodowego, a następnie w okresie okołoporodowym i wczesnego dzieciństwa. Jest to choroba charakteryzująca się zaburzeniami w funkcjonowaniu mózgu. Dlatego, szczególnie w przypadku braku danych dotyczących określenia roli układów białek neuronalno-glejowych w neurorozwojowych modelach schizofrenii, nie można tego schorzenia modelować tylko w badaniach *in vitro* lub na prymitywnych zwierzętach bezkręgowych. Konieczne jest użycie zwierząt kręgowych takich jak szczury, gdyż tylko one posiadają w pełni rozwinięty, wysoko zorganizowany układ nerwowy i rozbudowane życie emocjonalne.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli:

Wyjaśnić rolę zaburzeń badanych układów białek na zwiększenie podatności na zachorowania na schizofrenię w dorosłym życiu;

Stworzyć szansę na odkrycie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla działania leków przeciwpsychotycznych.

Co więcej, wykazanie podatności układów białek CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R na modulację przez leki atypowe może dać nowe, praktyczne narzędzie dla podniesienia skuteczności farmakoterapii schizofrenii, zwłaszcza jej symptomów negatywnych i kognitywnych.

Uwzględnienie w projekcie zasad zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia:

Zastąpienie: Jak wspomniano powyżej, modelowanie schizofrenii wymaga użycia zwierząt o wysoko rozwiniętym układzie nerwowym. Dlatego też do zaplanowanych doświadczeń niezbędne jest wykorzystanie szczurów, których nie da się zastąpić prymitywnymi organizmami bezkręgowymi lub zastosowaniem jedynie metod *in vitro*. Jednakże część badań na żywych zwierzętach planujemy zastąpić badaniami *ex vivo* przeprowadzanymi na hodowlach organotypowych kory czołowej. Strategia taka pozwoli ograniczyć liczbę zwierząt wykorzystanych w projekcie.

Ograniczenie: Na podstawie naszego dotychczasowego doświadczenia, a także wnikliwie przestudiowanych danych literaturowych ustalono minimalne liczebności grup badawczych pozwalające na otrzymanie wiarygodnych, rzetelnych i statystycznie istotnych wyników.

Udoskonalenie: W projekcie zostaną wykorzystane hodowle organotypowe kory czołowej, które pozwalają na zachowanie cytoarchitektury i funkcjonalnych połączeń międzykomórkowych mózgu w warunkach *ex vivo*. Hodowle takie dają bardzo duże możliwości modulowania komunikacji neuron-mikroglej, co stanowi novum w tego typu badaniach.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE