

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Znaczenie zaburzeń sygnalizacji zależnej od receptorów zewnątrzkomórkowych nukleotydów i nukleotydów w dysfunkcji synaps w autyzmie.**

2. Czas trwania projektu **1 maja 2018 do 30 kwietnia 2020 (2 lata)**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **kwas walproinowy, receptory purynergiczne, choroby neurorozwojowe.**

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.

Choroby neurorozwojowe, w tym najczęściej występujący autyzm dotyczą ponad 1% populacji dzieci na świecie. Mimo licznych badań naukowcom nie udało się wyjaśnić dokładnych przyczyn występowania autyzmu. Celem projektu jest zbadanie czy w autyzmie dochodzi do zaburzenia przekąźnictwa informacji zależnej od receptorów purynergicznych i sygnalizacji zależnej od kinazy mTOR oraz czy modulacja tychże receptorów wpływa na symptomy autyzmu.

Badania będą obejmowały poszczególne etapy przekąźnictwa purynergicznego w mózgu zwierząt potomnych, których matki w czasie ciąży otrzymały pojedynczy zastrzyk kwasu walproinowego (VPA), jest to uznany jeden z nielicznych modeli autyzmu. Natychmiastowym skutkiem podania VPA jest wystąpienie krótkotrwałych charakterystycznych objawów chorobowych u matki, w tym jadłowstrętu, hipotermii, letargu, które ustępują całkowicie po 24 godzinach od podania związku. Podanie VPA nie wpływa negatywnie na ogólny rozwój fizyczny potomstwa, powoduje natomiast zmiany przekąźnictwa synaptycznego w mózgu, które skutkują zmianami zachowania zwierząt charakterystycznymi dla autyzmu. W celu zbadania tych zmian zostaną wykonane odpowiednie testy behawioralne, które dzięki

odpowiednio zaprojektowanym procedurom są obojętne dla dobrostanu zwierząt. W 55 dniu życia zwierzętom zostanie pobrana krew i niezwłocznie będą uśmiercane w celu prowadzenia badań podstawowych w rozumieniu art. 2 pkt 3 lit. a ustawy z dnia 30 kwietnia 2010r. o zasadach finansowania nauki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1620).

Badania te umożliwią zidentyfikowanie receptorów zaangażowanych w patomechanizm autyzmu oraz pozwolą na wyznaczenie celów terapeutycznych dla poszukiwania skutecznych związków farmakologicznych w leczeniu autyzmu. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W przebiegu doświadczenia wykorzystane zostaną szczury wędrownie (*Rattus Norvegicus*) stada Wistar: 24 ciężarnych samic oraz urodzone przez nie około 192 zwierząt potomnych. W sumie 216 zwierząt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Po przeszukaniu baz danych dotyczących metod alternatywnych ograniczających liczbę zwierząt bądź całkowicie je wykluczających, wobec braku odpowiednich modeli nie-zwierzęcych postanowiono zrealizować plan badawczy z wykorzystaniem najmniejszej z możliwych liczby zwierząt, która zapewni osiągnięcie celu badawczego i statystycznego, ze szczególną dbałością o stosowanie zasady 3R. Przygotowując projekt sprawdzono istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym. Na podstawie najnowszej literatury stwierdzono, że autyzm to obecnie najbardziej rozpowszechniona grupa zaburzeń neurorozwojowych. Częstość ich występowania na rok 2010 wynosiła 1 na 88 urodzeń (w tym 1 na 5 chłopców) i liczba ta stale rośnie. Brak jest skutecznej metody leczenia, a dostępne terapie pozwalają jedynie na łagodzenie objawów autyzmu. Obserwowana mnogość objawów autystycznych przemawia za tym, że prawdopodobnie nie mają one jednego wspólnego czynnika etiologicznego, a obraz kliniczny pacjentów z autyzmem świadczy o globalnych zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego: funkcji integracyjnych, koordynacyjnych i regulacyjnych. Wobec złożoności projektu badawczego (określenie jak zmiany na poziomie molekularnym oddziałują na komunikację międzykomórkową i jak to przekłada się na zmianę zachowania obserwowaną w chorobie) nie ma możliwości wykorzystania organizmów prostszych – rośliny, bezkręgowce ani na ograniczenie się do hodowli komórkowych. Zaplanowana w doświadczeniu ilość zwierząt jest najmniejszą z możliwych do przeprowadzenia wiarygodnych badań statystycznych. Minimalną liczbę osobników do eksperymentów wyznaczono korzystając z kalkulatora doboru próby (kalkulator doboru próby: <http://www.naukowiec.org/dobor.html>). Ponadto na tkance uzyskanej od pojedynczego zwierzęcia zaplanowano przeprowadzenie kilku odrębnych doświadczeń, co umożliwi uzyskanie jak największej liczby danych od jak najmniejszej możliwej liczby zwierząt. Z kolei testy behawioralne zostały tak skonstruowane, aby zapewnić prowadzenie długotrwałych obserwacji u zwierząt jednej grupy. Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku w klatkach o tzw. „środowisku wzbogaconym”. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak,

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

aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, dystres lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu tych zwierząt. W razie pogorszenia się ich stanu zdrowia zwierzęta zostaną wyłączone z procedury przez humanitarne uśmiercenie (dekapitację).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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