

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu .. Badanie wpływu Lipokaliny² wydzielanej w odpowiedzi na infekcję matki w czasie ciąży, na rozwój połączeń nerwowych i funkcjonowanie mózgu potomstwa.....

2. Czas trwania projektu10.09.2018- 10.08.2023.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ...infekcje płodu, plastyczność, 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.

Plastyczność neuronalna, czyli zdolność zmian połączeń między neuronami w odpowiedzi na bodźce, jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Przemiany plastyczne mają jednak miejsce nie tylko podczas procesów fizjologicznych. Nieprawidłowa plastyczność neuronalna jest obserwowana w wielu chorobach układu nerwowego takich jak np. schizofrenia, niepełnosprawność intelektualna czy padaczka, dlatego tak ważne jest zrozumienie mechanizmów, które prowadzą do zaburzeń w morfologii neuronów. W tym projekcie postawiliśmy hipotezę, że w trakcie rozwoju mózgu Lipokalina-2 może być zaangażowana w powstawanie nieprawidłowych połączeń między neuronami. Aby zrozumieć mechanizm przemian wywołanych przez Lipokalinę-2 wykorzystamy model stanu zapalnego w układzie nerwowym myszy podczas ciąży. W modelu tym dochodzi do ogólnoustrojowego zakażenia, co w konsekwencji zwiększa poziom Lipokaliny-2 w mózgu płodu. Wiedza płynąca z opublikowanych prac oraz wstępne wyniki naszych badań pozwalają zaproponować hipotezę, że wzrost poziomu białka Lcn2 w mózgu płodu, w odpowiedzi na zakażenie bakteryjne matki, wpływa na rozwój

połączeń nerwowych i funkcjonowanie mózgu potomstwa. W celu jej weryfikacji planujemy określić rolę białka Lcn2 w regulacji odpowiedzi zapalnej w mózgu myszy, których matki przeszły infekcję w czasie ciąży, scharakteryzować strukturę i funkcję neuronów potomstwa oraz zbadać wpływ białka Lcn2 na powstawanie zaburzeń neurorozwojowych związanych ze stanem zapalnym w okresie prenatalnym. Podstawowym układem doświadczalnym użytym w badaniu będzie aktywacja układu opornościowego matek w czasie ciąży za pomocą iniekcji LPS. Zwierzęta podczas procedur doświadczalnych mogą odczuwać krótkotrwały dyskomfort oraz dystres. Dołożymy wszelkich starań by zminimalizować ich cierpienie. Przeprowadzone przez nas eksperymenty pozwolą na określenie wpływu Lcn-2 na powstawanie zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa, co w konsekwencji przyczyni się do lepszego zrozumienia podłoża chorób psychicznych, takich jak schizofrenia i autyzm. Ponadto poznanie roli ważnego dla patologii białka, obecnego we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, może przyczynić się do zastosowania go, jako potencjalnego bio wskaźnika poziomu infekcji i rokowania dotyczącego stopnia rozwoju choroby.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu wykorzystanych zostanie w sumie 236 myszy, tło genetyczne C57BL6.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazie danych PUBMED. Przy wyszukiwaniu wykorzystałam słowa kluczowe Lcn2, maternal infection and neurodevelopmental disorders. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że brak jest danych dotyczących udziału białka Lcn2, powstającego w wyniku infekcji u matek, w regulacji funkcji mózgu potomstwa. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na lepsze zrozumienie znaczenia Lcn2 w rozwoju mózgu oraz poszerzenie wiedzy na temat podłoża rozwoju chorób psychicznych.

ZASADA ZASTĄPIENIA: Zastosowanie zwierząt doświadczalnych jest konieczne, ponieważ określenie roli Lipokaliny-2 w powstawaniu zaburzeń neurodegeneracyjnych, manifestujących się w zachowaniu zwierząt nie jest możliwe przy zastosowaniu systemów in vitro. Skoro istnieje konieczność zastosowania zwierząt, to zgodnie z zasadą zastąpienia, zamiast na zwierzętach wyżej uorganizowanych (naczelnych), badania zostaną przeprowadzone na zwierzętach o najniższym możliwym poziomie rozwoju i zdolności odczuwania bólu i cierpienia oraz charakteryzujące się wystarczająco złożonym układem nerwowym. Nie istnieją też inne gatunki zwierząt (nie kręgowce) pozbawione genu *lcn2*. Dlatego też do poznania roli białka Lcn2 w rozwoju chorób układu nerwowego konieczne jest zastosowanie myszy KO. Ze względu na doświadczenie pracy z myszami osób zaangażowanych w ten projekt będzie możliwe ograniczenie dystresu zwierząt do niezbędnego minimum. **ZASADA OGRANICZENIA:** Wielkość grup eksperymentalnych została ustalona w oparciu o wcześniejsze doświadczenia oraz na podstawie wytycznych statystycznych, tak by możliwe było prawidłowe wnioskowanie z przeprowadzonych testów

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

statystycznych. Planujemy wykonać eksperymenty na jak najmniejszej liczbie zwierząt, ale wystarczającej, by otrzymać istotne statystycznie wyniki. Dodatkowo, aby uzyskać jak najwięcej informacji przy użyciu tej samej liczby zwierząt, po zakończeniu procedur tkanka ze zwierząt będzie pobierana w celu analizy biochemicznej, elektrofizjologicznej czy morfologicznej. ZASADA UDOSKONALENIA: W naszych eksperymentach wybraliśmy metody z jak najmniejszą liczbą powtórzeń lub takie, dzięki którym zwierzęta mogą być testowane w klatce domowej, w konsekwencji odczuwając jak najmniejszy dystres. Część testów behawioralnych będzie prowadzona w automatycznych klatkach IntelliCage, pozwalających na ograniczenie kontaktu myszy z eksperymentatorem, a co za tym idzie minimalizację stresu zwierząt. Wszystkie doświadczenia będą wykonywane przez doświadczonych badaczy, którzy będą regularnie kontrolować dobrostan zwierząt, tak by ograniczyć ich cierpienie na wszystkich etapach. Do klatek domowych zwierząt dodawane będą przedmioty wzbogacające środowisko, umożliwiające budowę gniazda i zabawę, a klatki IntelliCage są standardowo wyposażone w 4 domki wypoczynkowe. Wszystkie zaplanowane procedury będą wykonywane przez doświadczonych badaczy z jak największą dbałością o komfort zwierząt.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ **NIE**

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