

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Badanie podatności na epileptogenezę u myszy z nadaktywnością białka GSK3 β**

2. Czas trwania projektu 6 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) GSK3b, padaczka, myszy transgeniczne

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.

Doświadczenie ma na celu sprawdzenie podatności zwierząt transgenicznych nadprodukujących nadmiernie aktywną formę białka GSK3 β na czynniki wywołujące drgawki oraz do rozwinięcia w ich efekcie padaczki (epilepsji, badania podstawowe, układ nerwowy). Białko GSK3 jest jednym z głównych białek regulujących metabolizm w komórkach nerwowych, jednak jego rola w procesie rozwoju padaczki pozostaje słabo poznana. Badania wstępne, z wykorzystaniem doświadczeń pozaustrojowych oraz materiału od pacjentów z epilepsją, pozwoliły nam postawić hipotezę, iż trwale podniesiona aktywność GSK3 β , może podnosić próg pobudzenia neuronów przez bodźce drgawkogenne i tym samym ograniczać, ich zdolność do indukcji epilepsji. Celem proponowanych badań, jest ostateczne potwierdzenie postawionej hipotezy w modelu zwierzęcym *in vivo*, który jako jedyny odzwierciedla złożoność procesu powstawania padaczki. Aby osiągnąć wyznaczony cel, porównamy aktywność mózgów myszy kontrolnych oraz myszy genetycznie zmodyfikowanych, u których komórki nerwowe produkują ciągle aktywną formę GSK3 β , po podaniu związku wywołującego drgawki - kwasu kainowego. Uzyskane wyniki poszerzą naszą wiedzę na temat roli GSK3 w procesie rozwoju epilepsji. Mogą też w przyszłości mieć istotne znaczenie diagnostyczne, ze względu na różnice genetyczne w

genie GSK3 β występujące powszechnie w populacji ludzkiej i fakt, nieustających prób wykorzystania inhibitorów GSK3 w klinice.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu wykorzystanych zostanie w sumie 16 myszy (samców w wieku 3 miesięcy): 8 myszy typu dzikiego (szczep FVB) oraz 8 transgeniczných (myszy TG3 nadprodukujące nadaktywną formę białka GSK3 β).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada 3R została wprowadzona w oparciu o wytyczne European Animal Research Association, oraz na podstawie danych z literatury, odpowiednich dla typu proponowanych badań. Podczas przygotowywania niniejszego projektu przeszukano między innymi bazę danych PubMed w zakresie tematyki objętej wnioskiem badawczym i ustalono, iż wiedza w zakresie udziału GSK3 β w rozwoju padaczki jest ograniczona a dostępne dane są wzajemnie sprzeczne. Wszystkie przeprowadzone dotychczas badania wstępne były w miarę możliwości prowadzone z użyciem materiału *ex vivo* (zastąpienie). Wszystkie przeprowadzone dotychczas badania wstępne były w miarę możliwości prowadzone z użyciem materiału *ex vivo* (ZASTĄPIENIE). Z użyciem żywych zwierząt zostaną przeprowadzone wyłącznie doświadczenia, których nie da się w żaden sposób wykonać *in vitro*, ponieważ badają one epileptogenezę, będącą zaburzeniem funkcji całego mózgu. W przypadku badań nad procesem epileptogenezy, użycie modelu zwierzęcego jest więc konieczne. 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, której jednocześnie wytwarzają padaczkę (myszy). Aby zastosować zasadę OGRANICZENIA doświadczenia planowane są tak, żeby uzyskać pożądane informacje przy użyciu jak najmniejszej liczby zwierząt. Na każdą grupę eksperymentalną przewidziano więc liczbę zwierząt ograniczoną do wymaganego statystycznie minimum w zależności od rodzaju doświadczenia. Dodatkowo, aby uzyskać jak najwięcej informacji przy użyciu tej samej liczby zwierząt, po zakończeniu procedur tkanka ze zwierząt będzie pobierana w celu analizy biochemicznej. Zgodnie z zasadą UDOSKONALENIA, przy wyborze modelu i sposobu podawania konwulsantu zdecydowano się na dohipokampalne iniekcje stereotaktyczne w pełnej narkozie, co ogranicza działanie konwulsantu do docelowej struktury i powoduje zmniejszenie cierpienia, efektów ubocznych. Wszystkie eksperymenty planowane są tak, żeby zminimalizować ból i cierpienie. Zapewniono możliwie najlepszy poziom przetrzymywania zwierząt, aby zapewnić im jak najwyższy i najlepszy standard życia.

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