

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu

Wpływ leków psychotropowych na transkrypcję alternatywnych wariantów kinazy *Dclk1*

2. Czas trwania projektu: 24 miesiące.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): neuroplastyczność, ekspresja genów, leki psychotropowe

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.

Celem projektu jest określenie roli indukowanej podaniem leków izoformy genu *Dclk1* w powstawaniu zmian neuroplastycznych w mózgu. Podejrzewam, że określony wariant tego genu ulega ekspresji po podaniu leków psychotropowych dzielących wspólny mechanizm działania. Stawiam hipotezę, iż jest on zaangażowany w długoterminową zmianę plastyczności w mózgu. Na poziomie molekularnym są w to zaangażowane procesy wymagające ekspresji odpowiednich genów i syntezy nowych produktów białkowych. Aby zweryfikować postawioną hipotezę zastosuję zarówno model jednorazowego, dootrzewnowego podania wybranych leków myszom, jak i procedurę subchronicznego podawania leków.

Nie przewiduję aby procedury wyrządziły szkody dla zwierząt. Myszy zostaną zabite maksymalnie w ciągu 8 godzin od jednokrotnego pobadania leku. Ponadto wykorzystane zostaną tylko leki stosowane w klinice, w dawkach nietoksycznych.

Uzyskane wyniki wskażą możliwą rolę regulowanego podaniem leków wariantu genu *Dclk1* w plastyczności mózgu. Dodatkowo, wiedza ta może otworzyć nowe perspektywy w badaniach neurobiologicznych podstaw leczenia zaburzeń psychiatrycznych i afektywnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W badaniach wykorzystane zostaną myszy (*Mus musculus* L.) szczepu C57BL/6N.

Doświadczenia z jednorazowym podaniem leku zostaną przeprowadzone na 180 myszach C57BL/6N (10 myszy w grupie, 6 leków, 3 punkty czasowe), zaś wielokrotne podanie leku zakłada wykorzystanie 60 zwierząt. Podane we wniosku liczby zwierząt są wartościami maksymalnymi i przewidują ewentualną konieczność powtórzenia doświadczeń, w których zaobserwowane zostaną znamienne efekty podania leku.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Plan doświadczeń oparty został o analizę literatury i wcześniejsze wyniki własnych doświadczeń.

Zmiany zachodzące w mózgu po podaniu leków psychotropowych są przedmiotem intensywnych badań. Postulowana rola leków psychotropowych polega na reorganizacji i normalizacji połączeń neuronalnych. Na poziomie molekularnym zaangażowane są w to procesy inicjujące i kontrolujące rozwój zmian neuroplastycznych, włączając w to regulację na poziomie transkrypcji genów. Wiele genów oprócz formy kanonicznej wykazuje również ekspresję alternatywnych izoform, które mogą pełnić odrębną funkcję w komórce. Ostatnie badania wskazują na rolę kinazy *Dclk1* (doublecortin like kinase 1) w plastyczności synaptycznej i neurogeniezie. Ponadto warianty genetyczne *DCLK1* są związane ze schizofrenią i zespołem nadpobudliwości u ludzi. Dotychczas niewiele uwagi poświęcono

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

badaniom efektów leków psychotropowych na ekspresję wariantu *Carp*. Przedstawiony projekt ma na celu wykazanie specyficznej regulacji krótkiej izofory genu *Dclk1* (*Carp*) po podaniu leków psychotropowych. Po raz pierwszy ekspresja *Carp* zostanie przeanalizowana na poziomie zarówno transkrypcyjnym jak i ekspresji produktu białkowego

ZASTOSOWANIE ZASADY 3R

1. Udoskonalenie.

Warunki bytowania zwierząt będą ściśle kontrolowane. Zwierzęta będą przebywać w klimatyzowanych pomieszczeniach. Kontakt ze zwierzętami będą miały wyłącznie osoby prowadzące doświadczenie. Stan klatek będzie kontrolowany codziennie, ale o ile będzie to możliwe ściółka będzie zmieniana nie częściej niż raz w tygodniu; częste zmiany ściółki są dla zwierząt stresujące. W klatkach hodowlanych wprowadzone zostało wzbogacone środowisko.

2. Ograniczenie.

W procedurach doświadczeń przewidziane jest pobieranie kilku struktur mózgu od każdego zwierzęcia, co eliminuje ewentualną konieczność powtórzenia doświadczeń w celu analizy struktur innych niż początkowo uwzględnionych w planach doświadczenia. Zaplanowane liczności grup zwierząt w zaplanowanych doświadczeniach są oparte o wyliczenia możliwości zaobserwowania statystycznie znamienych zmian w zachowaniu.

3. Zastąpienie.

Mysz laboratoryjna (*Mus musculus*) jest drugim po szczurze gatunkiem zwierząt najczęściej używanym w badaniach neurobiologicznych i neurofarmakologicznych. Układ nerwowy myszy jest stosunkowo dobrze poznany. Istnieje także bogata literatura dotycząca wpływu substancji psychotropowych na zachowanie myszy. Dodatkowo, dotychczasowe badania zmian profilu ekspresji genów były prowadzone na myszach C57BL/6, a przedstawiony projekt jest kontynuacją doświadczeń na tym samym gatunku, co umożliwia późniejsze porównanie wyników.