

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Wpływ prenatalnej aktywacji układu immunologicznego na funkcje mitochondriów. Znaczenie w chorobach neurorozwojowych**

2. Czas trwania projektu **1 września 2017 do 1 kwietnia 2021 (3,5 rok)**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **mitochondria, Lipopolisacharyd (LPS), zapalenie, 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 występujące zaburzenia ze spektrum autyzmu (Autism Spectrum Disorder, ASD) dotyczą już ponad 1% populacji dzieci na świecie. Mimo licznych badań naukowcom nie udało się wyjaśnić dokładnych przyczyn występowania tych chorób. Nie udało się również opracować skutecznych metod ich leczenia. Wydaje się, że brak jest pojedynczej przyczyny chorób neurorozwojowych, prawdopodobnie jest ona kombinacją czynników środowiskowych, genetycznych, neurologicznych oraz immunologicznych. U pacjentów z ASD wykazano m.in. podwyższony poziom cytokin prozapalnych, niedobór karnityny w surowicy czy podwyższony poziom stresu oksydacyjnego, które mogą prowadzić do zaburzenia funkcji mitochondriów. Brak jednak jest kompleksowych danych dotyczących zmian w funkcjonowaniu tych organelli. Biogeneza, dynamika oraz dystrybucja mitochondriów w przebiegu chorób neurorozwojowych są nieznane. **Niniejszy projekt skupiony będzie wokół zagadnień dotyczących funkcji mitochondriów w mózgach zwierząt, które w czasie okresu płodowego narażone były na aktywację stanu zapalnego (model MIA, Maternal Immune Activation).** Badania dotyczyć będą znaczenia stanu mitochondriów, ich

biogenezy i dynamiki w mózgu zwierząt potomnych, których matki w czasie ciąży przebyły infekcję wywołaną podaniem lipopolisacharydu (LPS), co stanowi jeden z nielicznych modeli chorób neurorozwojowych. Zwierzęta poddane zostaną zestawowi testów behawioralnych analizujących zachowania charakterystyczne dla ASD. 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).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W przebiegu doświadczenia wykorzystane zostanie: 12 ciężarnych samic oraz urodzone przez nie około 120 zwierząt potomnych. W sumie 132 zwierzęta.

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 zasad 3R. Przygotowując projekt sprawdzono istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym. Na podstawie najnowszej literatury stwierdzono, że ASD 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 ASD. Obserwowana mnogość objawów autystycznych przemawia za tym, że prawdopodobnie nie mają one jednego wspólnego czynnika etiologicznego, a obraz kliniczny pacjentów z ASD świadczy o globalnych zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego: funkcji integracyjnych, koordynacyjnych i regulacyjnych. Obecnie uważa się, że najbardziej powszechnym zaburzeniem metabolicznym dzieci z ASD są dysfunkcje mitochondriów oraz zaburzenie ich funkcji. Mitochondria mogą być uszkodzone przez endogenne czynniki związane z ASD takie jak podwyższony poziom cytokin prozapalnych wynikający z uaktywnionego układu odpornościowego lub inne stany związane ze stresem oksydacyjnym. Znaczny odsetek pacjentów autystycznych przejawia dysfunkcje procesów energetycznych w metabolizmie mitochondrialnym, o czym świadczy niedobór karnityny w surowicy oraz nasilony stres oksydacyjny. Dostępne prace dotyczące mutacji występujących w mitochondrialnym DNA wiążą je ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia problemów neurologicznych i rozwojowych. Badanie mechanizmów ASD i potencjalnej terapii zaburzeń niesie za sobą konieczność użycia gryzoni jako organizmów modelowych. Wobec powyższego, złożoność ASD nie pozwala na wykorzystanie 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 przyjęto metodą doboru próby (kalkulator doboru

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

próby: <http://www.naukowiec.org/dobor.html>). Wykorzystane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku w klatkach o tzw. „środowisku wzbogaconym”. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, 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).