

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Neurorozwojowe patomechanizmy działania triklokarbanu i dichlorodifenyldichloroetylen: znaczenie apoptozy i autofagii oraz szlaków angażujących receptory dla estrogenów, węglowodorów aromatycznych i androstanu

2. Czas trwania projektu36 miesięcy.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ...neurorozwój, apoptoza, autofagia, ksenobiotyki, receptory, neurotoksyczność

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) ..A. Badania podstawowe

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.

Obserwowany ostatnio znaczny wzrost liczby przypadków autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) czy trudności w uczeniu się i agresji zwrócił uwagę badaczy i klinicystów na występujące w środowisku substancje hormonalnie czynne i ich możliwy wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego.

Triklokarban jest eterem fenylowym, który wykazuje działanie antybakteryjne i jest dodawany m.in. do środków czystości i higieny osobistej. Z kolei dichlorodifenyldichloroetylen (DDE) jest metabolitem używanego jeszcze w wielu krajach pestycydu DDT, który łatwo przenika przez barierę krew-mózg i

akumuluje się w organizmie. Mimo dowodów na obecność triklokarbanu i DDE w tkankach człowieka, wiedza na temat wpływu tych substancji na układ nerwowy, zwłaszcza na wczesnych etapach rozwoju, jest niewielka.

Wykorzystanie zwierząt do planowanych badań jest niezbędne, by zweryfikować hipotezę, która zakłada, że triklokarban i DDE działają neurotoksycznie, indukują apoptozę i zaburzają autofagię. Badania będą prowadzone in vitro, na pierwotnych hodowlach embrionalnych komórek nerwowych myszy, oraz in vivo, na miesięcznych zwierzętach poddanych prenatalnej ekspozycji na triklokarban i DDE. Pozwoli to uwzględnić aspekt neurorozwojowy w patomechanizmach działania wybranych substancji. Co więcej, dzięki zastosowaniu modelu in vitro znacząco zmniejszy się liczba zwierząt laboratoryjnych wykorzystanych do badań.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

180 dorosłych, ciężarnych myszy Swiss,

1800-2700 płodów myszy pozyskanych od ciężarnych myszy Swiss,

70 myszy Swiss w wieku 1 miesiąca poddanych prenatalnie ekspozycji na triklokarban i DDE

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED; ScienceDirect; Web of Science (JCR).

Wykorzystałam słowa kluczowe:

.triclocarban./.dichlorodiphenyldichloroetylene./.DDE./.apoptosis./.autophagy./.neurotoxicity./.DNA methylation./.estrogen receptors./.aryl hydrocarbon receptor (AhR)/.androstane receptor (CAR).

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

W jednym z najnowszych rankingów zanieczyszczeń organicznych za potencjalnie najbardziej niebezpieczne uchodzą związki perfluorowane. Natomiast substancje antybakteryjne, np. triklokarban, sytuują się w połowie stawki, ale znacznie przed BPA i estrami ftalanów. Do najbardziej toksycznych substancji zaliczany jest obecnie dichlorodifenyldichloroetylen (DDE), który jest metabolitem pestycydu DDT (dichlorodifenyldichloroetan) stosowanego nadal w krajach zagrożonych malarią. DDE łatwo przenika przez skórę i pokonuje barierę krew-mózg, a także akumuluje się w organizmie, zwłaszcza w tkance tłuszczowej i mózgu.

Najnowsze badania dowodzą, że triklokarban należy, obok triklosanu, do 10 najpowszechniej występujących zanieczyszczeń wód powierzchniowych, przy czym triklokarban występuje w wyższym stężeniu i jest bardziej toksyczny dla organizmów wodnych niż triclosan.

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

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Triklokarban dostarczany oseskom szczura z mlekiem matki zmniejsza przeżywalność potomstwa, zaś zastosowany in vitro nasila cytotoksyczność nadtlenu wodoru wobec tymocytów szczura, indukuje kancerogenezę w ludzkich komórkach nabłonkowych i zaburza ekspresję genów regulowanych przez hormon tyroidowy.

Podwyższony poziom DDE stwierdzono w mózgu i krwi osób z chorobą Alzheimera i Parkinsona. Według dostępnych danych DDE wywołuje apoptozę w komórkach nerwowych ptaków i gryzoni. Wskazują na to również nasze najnowsze badania.

B. Brak jest danych dotyczących:

Brak jest danych na temat wpływu triklokarbanu na układ nerwowy, w tym również na procesy apoptozy i autofagii. Nie wiadomo czy triklokarban wywołuje w komórkach nerwowych hipo- czy też hipermetylację DNA. Nieznane są również jego interakcje z receptorami dla estrogenów, węglowodorów aromatycznych i adrostanu w mózgu ssaków. Wiedza o wpływie DDE na autofagię oraz szlaki receptorów AhR i CAR jest znikoma.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

Realizacja projektu stwarza perspektywę zrozumienia neurorozwojowych patomechanizmów działania triklokarbanu i DDE na poziomie komórki i organizmu. Pozwoli też rozpoznać zagrożenia związane z narażeniem na triklokarban i DDE, co może mieć wpływ na ograniczenie stosowania tych substancji oraz znalezienie skutecznych sposobów ochrony komórek nerwowych przed ich szkodliwym działaniem.

Badania in vivo będą poprzedzone badaniami in vitro w oparciu o hodowle komórek nerwowych, co znacząco ograniczy liczbę zwierząt laboratoryjnych wykorzystanych do badań.

Cel doświadczenia określono jako: Badania podstawowe_Układ nerwowy.