

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie roli Lipokaliny-2 w nieprawidłowych procesach plastyczności neuronalnej

2. Czas trwania projektu: 27 lutego 2017 – 31 stycznia 2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): Lipokalina-2, epilepsja, epileptogeneza, nieprawidłowa plastyczność neuronalna

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 też, ważne jest zrozumienie mechanizmów, które prowadzą do zaburzeń w morfologii neuronów. W tym projekcie postawiliśmy hipotezę, że w trakcie rozwoju epilepsji Lipokalina-2 może być zaangażowana w powstawanie nieprawidłowych połączeń między neuronami. Aby zrozumieć rolę Lipokaliny-2 w rozwoju epilepsji wykorzystamy model epilepsji wywołanej wielokrotnym podawaniem pentylenotetrazolu. W trakcie eksperymentu dochodzi do zmian plastycznych w układzie nerwowym myszy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju drgawek epileptycznych. Dzięki temu możliwe jest poznanie wpływu Lipokaliny-2 na rozwój epilepsji. Aby zrozumieć mechanizm przemian wywoływanych przez Lipokalinę-2 wykorzystamy model neuroinflammacji oraz model nadmiernego pobudzenia neuronalnego. W pierwszym modelu u myszy dochodzi do ogólnoustrojowego zakażenia co w konsekwencji zwiększa poziom Lipokaliny-2. W drugim modelu mają miejsce jednokrotne, krótkotrwałe drgawki. Eksperymenty pozwolą na sprawdzenie, jakie rodzaje komórek produkują Lipokalinę-2

podczas pobudzenia układu nerwowego. W konsekwencji projekt przyczyni się do lepszego zrozumienia procesów zachodzących w mózgu podczas rozwoju epilepsji.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu zostanie wykorzystanych 394 myszy C57Bl/6.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazie danych PUBMED. Przy wyszukiwaniu wykorzystałam słowa kluczowe Lipocalin-2 AND plasticity; Lipocalin-2 AND epilepsy; Lipocalin-2 AND epileptogenesis; Lipocalin-2 AND aberrant plasticity; Lipocalin-2 AND MMP-9; epileptogenesis; epilepsy

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że padaczka (epilepsja) jest jedną z najczęściej występujących, przewlekłych chorób układu nerwowego. Charakteryzuje się tendencją do występowania samorzutnych, powracających napadów drgawkowych. Mimo, że na rynku dostępny jest szereg leków hamujących napady drgawkowe, prawie 30% pacjentów z zdiagnozowaną padaczką nie odpowiada na żadną z dostępnych terapii. Dlatego też, konieczne jest scharakteryzowanie szlaków komórkowych towarzyszących rozwojowi padaczki oraz zidentyfikowanie nowych celów dla leków przeciwpadaczkowych. Coraz więcej prac naukowych sugeruje, że rozwojowi padaczki towarzyszy nieprawidłowa reorganizacja połączeń między komórkami nerwowymi (synaps). Co ważne zaburzenia te zostały zaobserwowane nie tylko w zwierzęcych modelach eksperymentalnych, ale również u pacjentów z padaczką skroniową, która jest najczęstszym typem padaczki u osób dorosłych. Dlatego też identyfikacja szlaków komórkowych, które prowadzą rearanżacji połączeń synaptycznych wydaje się mieć duże znaczenie dla rozwoju terapii padaczkowych.

Ostatnie prace wskazują, że Lipokalina-2 może indukować zmiany plastyczne neuronów. Delecja genu *lcn-2* u myszy wpływa na wywołane stresem zwiększenie liczby dojrzałych kolców dendrytycznych. Dodatkowo pokazano, że myszy pozbawione *Lcn-2* mają nieprawidłową budowę drzewa dendrytycznego. Co ciekawe, wydaje się, że *Lcn-2* może być również zaangażowana w rozwój padaczki. Wzrost poziomu *Lcn-2* obserwowany był w mysim modelu padaczki indukowanej podaniem kwasu kainowego. Badania pilotażowe przeprowadzone w modelu rozniecania epilepsji przy użyciu pentylenetetrazolu sugerują, że delecja Lipokaliny-2 zmniejsza podatność myszy na rozwój drgawek. Dodatkowo pilotażowe dane z eksperymentów biochemicznych wskazują, że u myszy *Lcn-2* KO obserwuje się zmniejszenie poziomu aktywności białka MMP-9 na synapsach. Jest to o tyle ciekawe, że rola MMP-9 w epileptogenezie jest dowiedziona doświadczalnie. Przytoczone dane literaturowe sugerują, że *Lcn-2* może być zaangażowana w rozwój epilepsji.

Mimo tego, brak w literaturze danych opisujących wpływ Lipokaliny-2 na epileptogenezę oraz na patologiczne zmiany w morfologii neuronów obserwowane podczas rozwoju epilepsji. Nie wiadomo, jest również, jakie mechanizmy komórkowe przyczyniają się do wpływu Lipokaliny-2 na morfologię neuronów.

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Przedstawiony projekt pozwoli na zbadanie wpływu Lipokaliny-2 na nieprawidłową plastyczność neuronalną obserwowaną podczas epileptogenezy oraz określenie lokalizacji mRNA i białka Lcn-2 podczas pobudzenia układu nerwowego. W konsekwencji przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów prowadzących do rozwoju epilepsji. W dalszej perspektywie otrzymane wyniki mogą doprowadzić do rozwinięcia nowych strategii terapeutycznych.

Hipotezy przedstawione we wniosku zostały wstępnie zweryfikowane w hodowlach pierwotnych neuronów. Zastosowanie zwierząt doświadczalnych jest konieczne, ponieważ określenie roli Lipokaliny-2 podczas choroby układu nerwowego, jaką jest epilepsja nie jest możliwe przy zastosowaniu systemów *in vitro*. 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.