

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Biochemiczne określenie aktywności negatywnych allosterycznych modulatorów receptora mGlu7 w mózgu szczura metodą mikrodializy

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe: schizofrenia, receptory metabotropowe, mGluR7

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): A – Badania podstawowe; układ nerwowy

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.

Ostatnie badania dowodzą, że receptory glutaminianergiczne mogą stanowić doskonały punkt uchwytu dla poszukiwania nowych leków dla wielu chorób układu nerwowego, w tym zaburzeń psychicznych. W związku z tym, poszukuje się coraz to bardziej selektywnych ligandów tychże receptorów. Szczególną rolę odgrywają tutaj związki zwane allosterycznymi modulatorami. Ze względu na konserwatywny charakter allosterycznego miejsca wiązania do receptora możliwa jest synteza związków bardziej selektywnych, a co za tym idzie związków, które byłyby lepiej tolerowane przez pacjentów z powodu potencjalnie mniejszych skutków ubocznych.

Receptor mGlu7, będący metabotropowym receptorem dla glutaminianu, jest najmniej zbadanym pod kątem potencjału terapeutycznego receptorem dla tego neuroprzekaźnika, przede wszystkim ze względu na to, iż nie ma związków aktywujących lub hamujących ten receptor. Spośród dostępnych komercyjnie związków są tylko MMPIP oraz (\pm) -ADX 71743. Nie jest też jasne, czy nie działają ich metabolity (jak to zostało udowodnione dla jedyne go pozytywnego allosterycznego modulatora tego receptora, związku AMN 082). Do tej pory w ramach szeroko zakrojonych badań zsyntetyzowaliśmy kilkaset związków negatywnie modulujących receptor mGlu7, z tychże związków podstawie szeregu dotychczasowych badań farmakokinetycznych i behawioralnych wyłoniliśmy 2 związki (ALX-322 oraz ALX-171) o najlepszej potencjalnej aktywności antypsychotycznej.

Jak dotąd mechanizmy leżące u podłoża biologicznej aktywności tych związków pozostają nieznane. Dlatego celem niniejszego doświadczenia będzie zbadanie biochemicznych mechanizmów antypsychotycznego działania ALX-322 oraz ALX-171, poprzez przeprowadzenie pomiarów uwalniania neuroprzekaźników w mózgu zwierzęcia za pomocą mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W

DOŚWIADCZENIU

W niniejszym projekcie planowane jest wykorzystanie 112 szczurów szczepu Wistar.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem jest monitorowany na bieżąco w bazach *Pub Med.*, *Google Scholar* i *Web of Science*. Planowane badania mają charakter nowatorski i jak dotąd, nie były prowadzone w podobnym zakresie. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na poszerzenie i pogłębienie wiedzy na temat antypsychotycznej aktywności negatywnych allosterycznych modulatorów receptorów mGlu7, oraz pozwoli na opisanie ligandów do tych receptorów, co mogłoby stanowić otwarcie nowej drogi w poszukiwaniu nowych leków na schorzenia układu nerwowego.

W proponowanym projekcie niezastąpiona jest rola zwierząt, gdyż oceniane będą mechanizmy antypsychotycznego działania badanych związków, poprzez przeprowadzanie pomiarów uwalniania neuroprzekaźników w mózgu zwierzęcia. Zaplanowane procedury obejmują czynności konieczne do prawidłowego przeprowadzenia eksperymentów oraz uzyskania wiarygodnych wyników. Liczba zwierząt biorących udział w procedurach jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych. Ze względu na fakt, że dotychczasowe badania zostały wykonane na szczurach, koniecznym jest zastosowanie tego samego gatunku zwierząt w celu odniesienia niniejszych badań do badań wcześniejszych.

Proponowane we wniosku badania dotyczą farmakologii ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeń psychicznych. Z tego względu konieczne jest użycie organizmów z odpowiednio wysoko zorganizowanym układem nerwowym. Szczury są gatunkiem spełniającymi to kryterium.

W trakcie przeprowadzania eksperymentu planuje się dokładne obserwowanie zachowania zwierząt w celu wyeliminowania cech dystresu. W celu zmniejszenia bólu związanego z implantacją kaniul zwierzęta będą otrzymywać lek przeciwbólowy i przeciwzapalny przez 3 dni począwszy od dnia operacji.

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