

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu

2. ***Ocena toksyczności pochodnej aminokwasowej -(R) -AS-1 po wielokrotnym podawaniu oraz jej właściwości neuroprotektoryjnych u myszy.***

3. Czas trwania projektu2 lata.....

4. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): modyfikowane chemicznie pochodne aminokwasowe, leki przeciwpadaczkowe, ocena toksyczności, neuroprotekcja.

5. 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.

Głównym celem doświadczenia jest ocena wpływu wielokrotnego podawania nowej modyfikowanej chemicznie pochodnej aminokwasowej -(R) -AS-1 na toksyczności oraz jej wpływu na ochronę neuronów po podaniu czynnika neurodegeneracyjnego u myszy.

(R)-AS-1 jako pochodna pirolidyno-2,5-dionu łączy właściwości przeciwdrgawkowe lewetyractemu, lakozamidu i etosuksymidu tworząc strukturę hybrydową, przez co działa skuteczniej, a zarazem charakteryzuje się słabszą neurotoksycznością ostrą (ocenioną w teście obracającego się pręta – rotarod), w porównaniu na przykład do szeroko stosowanego w lecznictwie kwasu walproinowego

(Kaminski et al. 2015). Dodatkowo, związek ten posiada silne właściwości przeciwbólowe, wykazane w obu fazach testu formalinowego. Substancje o takim profilu farmakologicznym jak (R)-AS-1 są potencjalnie skuteczne w szerokim spektrum napadów padaczkowych u człowieka, mianowicie toniczno-klonicznych przebiegających bez lub z wtórnym uogólnieniem, napadach mioklonicznych, uogólnionych napadach typu nieświadomości (absence), napadach częściowych skroniowych oraz w padaczce lekoopornej.

Ponadto uzyskane wyniki badań wykazały, że substancja - (R)-AS-1 po jednorazowym podaniu nie była toksyczna dla badanych zwierząt we wszystkich trzech dawkach (80 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg). Co więcej nie powodowała żadnych zmian patologicznych badanych narządów oraz nie wywoływała zaburzeń behawioralnych u myszy. W związku z uzyskaniem korzystnych wyników badań po jednokrotnym podaniu tej substancji, wydaje się zasadne, aby w kolejnym etapie badań ocenić wpływ wielokrotnego podawania (R)-AS-1 na badane zwierzęta. Podawanie wielokrotne (siedmiodniowe) pozwoli na wiarygodniejsze potwierdzenie braku toksyczności tej substancji oraz lepszą ocenę jej wpływu na organizm badanych zwierząt laboratoryjnych. Dodatkowo badania dotyczące oceny działania neuroprotekcynowego (R)-AS-1 dostarczą informacji na temat ewentualnych właściwości ochronnych na neurony badanej substancji.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, stado niekrewniacze Swiss Albino – 72 szt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w elektronicznych bazach danych: PubMed, Web of Science, Scopus, Ebsco. Wykorzystano słowa kluczowe: chemically modified amino acid derivatives, antiepileptic drugs, toxicity assessment, neuroprotection.

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

W prezentowanym projekcie, w oparciu o wcześniejsze dane uzyskane z badań objętych wnioskiem nr 24/20 , zamierzamy zweryfikować hipotezę, która zakłada, że nowa pochodna pirolidyno-2,5-dionu z inkorporowanym fragmentem alaniny (R)-AS-1 w dawkach wielokrotnie przekraczających dawkę efektywną podawana wielokrotnie nie działa toksycznie i nie wpływa na parametry biochemiczne oraz funkcjonowanie wątroby i nerek u badanych myszy.

1. OGRANICZENIE. W celu ograniczenia liczby zwierząt zaplanowano możliwie najmniejszą liczbę grup i z każdego osobnika będzie pobrana zarówno krew jak i narządy (śledziona, nerki i wątroba) w celu wykonania jak największej ilości badań biochemicznych i histopatologicznych. Liczba zwierząt w każdej grupie została maksymalnie zredukowana z zachowaniem możliwości wykonania analiz statystycznych. Ponadto zmniejszono liczbę grup do trzech w obydwu procedurach, w porównaniu do poprzedniego wniosku.

2. UDOSKONALENIE. Badania są zaplanowane i będą wykonywane przez wyspecjalizowany zespół badaczy, posiadających duże doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Ponadto zwierzęta będą przyzwyczajane do eksperymentatorów tygodniowym handlingiem. Co więcej, środowisko bytowe zwierząt wzbogacone będzie poprzez tunele z celulozy, bawełniane podkładki oraz drewniane klocki do ścierania zębów, co z pewnością zredukuje stres badanych zwierząt. Krew niezbędna do badań laboratoryjnych pobrana zostanie od zwierząt pośmiertnie, aby nie stwarzać zwierzętom kolejnych czynników stresogennych.

3. ZASTĄPIENIE. Badania in vitro stosowane w przypadku substancji o potencjalnym działaniu przeciwdrgawkowym dostarczają jedynie informacji na temat mechanizmów ich działania w odniesieniu do receptorów, enzymów lub kanałów jonowych. Wcześniej uzyskane wyniki wykazały, że badana substancja - (R)-AS-1 po jednorazowym podaniu nie była toksyczna dla badanych zwierząt we wszystkich trzech dawkach (80 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg). Co więcej nie powodowała żadnych zmian patologicznych badanych narządów oraz nie wywoływała zaburzeń behawioralnych u myszy. Ponadto w chwili obecnej, mając na uwadze uzyskanie wiarygodnych wyników z badań przyżyciowych nie ma możliwości zastąpienia proponowanych badań w warunkach in vitro, bez udziału zwierząt laboratoryjnych.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.