

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu

„Wyznaczenie dawki efektywnej (ED_{50}) C-11 oraz jej dwóch zoptymalizowanych form w trzech modelach padaczki eksperymentalnej (MES, 6Hz oraz scPTZ), ocena właściwości neuroprotektoryjnych, analiza stężenia w homogenatach mózgów oraz ocena neurotoksyczności”

2. Czas trwania projektu3 lata.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): test 6 Hz, test MES, test scPTZ, neuroprotekcja, neurotoksyczność

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.

Padaczka, jedna z najczęściej spotykanych chorób układu nerwowego, dotyczy ponad 50 milionów chorych na całym świecie, z czego ponad 30% pacjentów choruje na padaczkę lekooporną. Pomimo rosnącej liczby i różnorodności leków przeciwpadaczkowych, 30-40% pacjentów cierpi z powodu skutków ubocznych wywołanych stosowaniem tych leków. Nie ma wątpliwości, że najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów z padaczką oporną na leczenie jest znalezienie jednego idealnego leku

przeciwpadaczkowego, który zapobiegałby różnym rodzajom napadów bez wywoływania skutków ubocznych. W ostatnim czasie stworzyliśmy nowy hybrydowy związek C-11, który łączy fragmenty strukturalne trzech leków przeciwpadaczkowych efektywnych w różnych modelach padaczki: etosuksymidu, lewetyracetamu i lakozamidu. Wyniki naszych poprzednich badań z wykorzystaniem zwierzęcych modeli padaczki, wyraźnie wykazały, że hybryda C-11 posiada bardzo dobre właściwości przeciwdrgawkowe w trzech modelach napadów ostrych – MES, scPTZ oraz 6 Hz. Co więcej hybryda C-11 tłumiała napady padaczkowe w modelu drgawek rozniecanych PTZ u myszy. Kolejne dwa związki KA-228 i KA-232-HCl, to zoptymalizowane formy C-11. Optymalizacja polegała na dołączeniu dodatkowych grup funkcyjnych, które poprawiają rozpuszczalność, lepsze wchłanianie oraz wyższe stężenie leku w surowicy krwi i mózgu, co przekłada się na silniejszy efekt biologiczny. Celem proponowanego przez nas projektu jest wyznaczenie dawki efektywnej (ED₅₀) C-11 oraz KA-228 i KA-232-HCl w trzech modelach padaczki eksperymentalnej (MES, 6Hz oraz scPTZ), ocena właściwości neuroprotektoryjnych, ocena stężenia w homogenatach mózgów oraz ocena neurotoksyczności.

Uzyskanie korzystnych wyników z przeprowadzonych badań, a mianowicie zwiększone działanie przeciwdrgawkowe zoptymalizowanych form C-11, w niższych dawkach niż substancja wyjściowa oraz wykazane właściwości neuroprotektoryjne mogą przyczynić się do opracowania skutecznych leków działających skutecznie w różnych typach napadów padaczkowych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy Albino Swiss – 442 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: test maksymalnego wstrząsu elektrycznego MES, test drgawek psychoruchowych (6 Hz), test drgawek pentetrazolowych scPTZ, neuroprotekcja.

Na podstawie przeszukanej literatury oraz wyników uzyskanych z dotychczas prowadzonych badań przygotowany został projekt, którego celem jest wyznaczenie dawki efektywnej (ED₅₀) C-11 oraz jej

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

dwóch zoptymalizowanych form w trzech modelach padaczki eksperymentalnej (MES, 6Hz oraz scPTZ), ocena właściwości neuroprotektoryjnych, ocena stężenia w homogenatach mózgów oraz ocena neurotoksyczności. Wcześniejsze badania pokazują, że hybryda C-11 posiada bardzo dobre właściwości przeciwdrgawkowe w modelach napadów ostrych u myszy. Przeprowadzenie badań ma na celu wykazanie lepszych właściwości zoptymalizowanych form substancji wyjściowej, które mogą stać się obiecującymi kandydatami na leki przeciwpadaczkowe.

1. R-OGRANICZENIE. W celu ograniczenia (REDUCTION) liczby zwierząt, ED₅₀ dla wszystkich testów będą wyznaczone tylko w jednym punkcie czasowym (30 min), a także zostanie ograniczona liczba grup zwierząt eksponowanych do 4 we wszystkich testach, co znacznie zredukuje liczbę zwierząt użytych w doświadczeniu. W teście oznaczenia stężenia leków w homogenatach mózgów w grupie będzie użyta najmniejsza liczba zwierząt tj. 6 szt. tak, aby uzyskany wynik był istotny statystycznie.

2. R-UDOSKONALENIE. Wyniki uzyskane ze skryningu C-11 potwierdziły jej właściwości przeciwpadaczkowe. Zoptymalizowane formy C-11, które zostaną użyte do badań, nie utraciły właściwości przeciwdrgawkowych, zakładamy, że powinny działać lepiej dlatego też zwierzęta otrzymując dootrzewnowo te substancje będą chronione przeciw drgawkom w modelach padaczki eksperymentalnej. Dodatkowo, w modelu 6 Hz przed wywołaniem drgawek miejscowo stosowana jest lidokaina jako środek znieczulający, co powinno łagodzić stres związany z wywołaniem drgawek psychoruchowych u badanych myszy. 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.

3. R-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. Jednakże, poznanie działania badanych substancji wymaga wprowadzenia eksperymentalnych modeli drgawkowych w warunkach in vivo u zwierząt. W chwili obecnej, mając na uwadze uzyskanie wiarygodnych wyników z badań przyżyciowych nie ma możliwości zastąpienia (REPLACEMENT) 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.