

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Rola ścieżek sygnalizacyjnych związanych z receptorem 5-HT1A w nabywaniu śladów pamięciowych w teście rozpoznawania nowego obiektu

2. Czas trwania projektu 60 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) myszy, pamięć, receptor 5-HT1A, selektywni funkcjonalnie agoniści

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.

Deficyty poznawcze często towarzyszą zaburzeniom afektywnym, a szczególnie depresji. Sugeruje się, że obecność zaburzeń pamięci u osób z depresją jest jedną z przyczyn nieskuteczności dotychczasowych terapii. Pomimo tego, przy projektowaniu leków ten problem jest często zaniewany. Naszym celem jest poszukiwanie związków o jednoczesnej aktywności przeciwdepresyjnej i prokognitywnej. Pięć nowych związków wyselekcjonowano z większej grupy zsyntetyzowanych związków chemicznych na podstawie badań *in vitro* i *in silico*. Substancje te cechują się istotną aktywnością przeciwdepresyjną w testach na gryzoniach, co wskazuje na zasadność dalszego ich badania w testach *in vivo*. Selektywni funkcjonalnie agoniści receptora 5-HT1A są obecnie badani wielokierunkowo, w tym w kierunku ich klinicznego zastosowania w farmakoterapii depresji z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji

poznawczych. Związki te ze względu na swój unikalny mechanizm działania na poziomie komórkowym, pozwalają na selektywne pobudzenie ścieżek sygnalizacyjnych związanych z aktywnością farmakologicznych przy jednoczesnym braku lub znikomym wpływie na ścieżki odpowiedzialne za efekty niepożądane. Celem planowanych doświadczeń jest zbadanie wpływu na pamięć pośrednią wyselekcjonowanych selektywnych funkcjonalnie agonistów receptora 5-HT_{1A}. Do oceny wpływu na pamięć pośrednią u myszy wykorzystany zostanie test rozpoznawania nowego obiektu. Zaplanowane doświadczenia behawioralne są umiarkowanie inwazyjne i niosą niewielkie zagrożenie dla życia zwierząt doświadczalnych. Niestety, nie istnieje alternatywa dla badań behawioralnych, które mogą ułatwić poznanie właściwości badanych związków. Zaplanowane badania przyczynią się do rozwoju i poszerzenia wiedzy w dziedzinie farmakologii eksperymentalnej i medycyny doświadczalnej dotyczącej nowych potencjalnych leków przeciwdepresyjnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Gatunek: mysz domowa (*Mus musculus*) Krf:CD1 (samce)

Liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w doświadczeniach: 360

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania na zwierzętach są niezwykle istotnym etapem poznawania właściwości farmakologicznych nowych substancji, szczególnie w przypadku związków o wysokim potencjale leczniczym, które mogłyby zostać wprowadzone do farmakoterapii. Badania farmakologiczne związków o właściwościach prokognitywnych ze względu na specyficzny charakter są prowadzone na zwierzętach laboratoryjnych. Niestety, nie jest możliwe zastąpienie tych badań innymi, które nie wymagałyby udziału zwierząt.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO; PUBMED; ScienceDirect i Web of Science, wykorzystując takie słowa kluczowe: intermediate-term memory, memory, procognitive effect, biased agonists. Dostępne dane

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

literaturowe wskazują, że przedstawione we wniosku procedury są szeroko stosowane w wielu laboratoriach na całym świecie w badaniach mających na celu poszukiwanie nowych terapii zaburzeń pamięci i poznania właściwości farmakologicznych nowych związków. Liczba zwierząt planowana w eksperymencie jest najmniejsza z możliwych z punktu widzenia statystycznej oceny wyników i analizy farmakokinetycznej. Co więcej, do badań *in vivo* wybrano jedynie 5 związków, wytypowanych na podstawie wcześniejszych wyników badań *in silico* i *in vitro*, spośród ponad 60 nowo zsyntetyzowanych związków. Ze względu na skomplikowaną i wielopłaszczyznową etiologię zaburzeń procesów pamięciowych, badania *in vitro* dostarczają jedynie wstępne dane, które należy zweryfikować w żywym organizmie. Zastosowanie testu rozpoznawania nowego obiektu pozwala na szybkie i pewne oszacowanie potencjalnej aktywności prokognitywnej lub zaburzającej procesy pamięciowe.

Sposób realizacji zasady 3R

1. Udoskonalenie

Myszy utrzymywane będą we właściwych dla gatunku warunkach bytowych i karmione certyfikowaną paszą bytową. W klatkach umieszczone zostaną elementy wzbogacające środowisko, np. takie jak: klocki do ścierania zębów, czy tunele poliwęglanowe. W badaniach zostaną użyte wyłącznie samce, o podobnym stopniu rozwoju (8 tygodni), co pozwoli na zredukowanie liczby zmiennych, mogących wpłynąć na rozrzut otrzymanych wyników. Podczas eksperymentów z użyciem zwierząt prowadzona będzie codzienna kontrola ich stanu zdrowia, a w przypadku zaobserwowania niepokojących objawów, zapewniona będzie pomoc ze strony lekarza weterynarii. Zwierzęta będą przebywały w pomieszczeniu bytowym, w którym nie będą wykonywane żadne eksperymenty czy uśmiercanie, co ograniczy ich narażenie na czynniki stresogenne. Ponadto pomieszczenie, w którym będą przebywały będzie wyposażone w system monitorowania temperatury oraz wilgotności. Aby zapewnić większy komfort myszom biorącym udział w eksperymentach, podawane związki będą rozpuszczone w roztworach o temperaturze zbliżonej do temperatury ciała myszy, które nie będą powodować podrażnienia tkanek. Przy wykonywaniu badań behawioralnych będzie się postępować zgodnie z przyjętą metodyką testów, z wykorzystaniem sprzętu wysokiej klasy. Wykonujący badania behawioralne są zaznajomieni z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych.

2. Ograniczenie

Liczba zwierząt planowana w poszczególnych procedurach jest minimalna z punktu widzenia

prawidłowej analizy statystycznej oraz zakresu planowanych doświadczeń farmakologicznych. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwolą czynniki minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza, jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała i płci, ten sam/znany eksperymentator, jednakowy okres kwarantanny czy zachowanie reżimu czasowego procedur.

3. Zastąpienie

Jak wynika z analizy danych literaturowych, w celu weryfikacji założonej hipotezy badawczej, w niniejszym projekcie nie można zastosować metod wykluczających wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Złożoność procesów pamięciowych uniemożliwiają zastąpienie planowanych badań *in vivo* metodami *in vitro* czy *in silico*. Podobnie, brak jest metod alternatywnych pozwalających na uzyskanie wiarygodnych informacji w odniesieniu do badań farmakologicznych nad nowymi związkami o potencjalnym zastosowaniu w terapii zaburzeń pamięci.

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.