

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Badanie efektów przeciwbólowych nowych modelowych związków hybrydowych (agonista opioidowy i antagonist receptor MC4) w modelu bólu neuropatycznego u myszy”

2. Czas trwania projektu **8 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **nadwrażliwość bólowa, badania behawioralne, neuropatia**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **Badania podstawowe**

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.

Związki działające jako agoniści receptorów opioidowych, np. morfina, są skutecznymi środkami przeciwbólowymi w bólu ostrym. Leki tego typu tracą jednak swoją skuteczność w powtarzanych podaniach wymaganych przy bólu przewlekłym ponieważ rozwija się tolerancja na ich efekt przeciwbólowy. Szczególnie zmniejszona skuteczność analgetyczna leków opioidowych występuje w bólu neuropatycznym. Uważa się, że jest to spowodowane nadmierną aktywacją endogennych systemów probólowych, które neutralizują antynocyceptywne działanie opioidów. Poza słabszym działaniem przeciwbólowym w bólu neuropatycznym leki opioidowe powodują liczne efekty niepożądane. Już jednorazowe podanie wysokiej dawki morfiny powoduje obniżoną skuteczność kolejnej dawki. W podaniach powtarzanych w szczurzym modelu bólu neuropatycznego morfina traci skuteczność przeciwbólową już 5-6 dnia codziennych podań nardzeniowych. Projekt niniejszego doświadczenia stanowi kontynuację badań nad możliwościami uzyskanie silniejszego efektu opioidów w bólu przewlekłym przez zastosowanie związków hybrydowych działających jako agoniści receptorów opioidowych oraz antagoniści wybranych endogennych systemów probólowych. Przeprowadzone już wstępne doświadczenia pozwoliły wykazać wysoką skuteczność badanych związków w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego i ostrego. Związki-hybrydy, dzięki komponencie działającej antagonistycznie do wybranego systemu probólowego aktywowanego w powtarzanych podaniach agonistów opioidowych, mogą cechować się przedłużoną skutecznością w powtarzanych podaniach, bądź wykazywać skuteczność analgetyczną u zwierząt z rozwiniętą tolerancją opioidową. Głównym celem nowego doświadczenia będzie badanie efektów dwóch nowych

związków-hybrid o zwiększonej skuteczności w badaniach in vitro. Eksperymenty pozwolą wykazać, czy nowe, opracowane na podstawie wcześniejszych badań hybrydy, będą miały działanie korzystniejsze i to zarówno jako analgetyki jak i pod względem mniejszej liczby działań niepożądanych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa - 62 szt

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie

Zastąpienie zwierząt laboratoryjnych w niniejszym doświadczeniu jakąkolwiek metodą in vitro lub symulacją komputerową jest niemożliwe; nie ma bowiem możliwości odwzorowania skomplikowanych, patofizjologicznych mechanizmów zachodzących w obrębie układu nerwowego w sytuacji uszkodzenia nerwu, jakie występują u żywego osobnika, na hodowlach komórkowych lub modelach izolowanych, perfundowanych organów. Stąd, jedyną możliwością uzyskania wiarygodnych wyników w doświadczeniu jest użycie zwierząt laboratoryjnych a wieloletnie doświadczenie z zastosowaniem szczepów myszy rasy Albino Swiss umożliwia odwzorowanie naturalnej zmienności w populacji ludzkiej.

Ograniczenie

W metodach doświadczalnych zostaną wykorzystane grupy zwierząt z odpowiednią liczebnością wymaganą do analizy testów statystycznych, która została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych i potwierdzona naszymi wieloletnimi doświadczeniami i piśmiennictwem. Zastosowany model badawczy został odpowiednio dobrany. Myszy rasy Albino Swiss to szczep wsobny. Zapewnia to powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie liczby wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: zrównoważone środowisko; stabilna pasza; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci; równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur..

Udoskonalenie

Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach są dobrane stosownie do naszych doświadczeń oraz będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Eksperymenty wykonywane ze zwierzętami nie będą wymagały zmian metod badawczych, które są prawidłowo dobrane do naszych procedur i pozwolą uzyskać odpowiedź na postawione pytania. Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczyć stosowany bodziec do bodźca progowego, czyli mierzymy reakcję na bodziec narastający co pozwala na reakcje przy pierwszym najsłabszym odczuciu bólu. W ten sposób ograniczamy ból, cierpienie i dystres.

Planowane badania mają na celu określenie stopnia nasilenia objawów bólowych u zwierząt laboratoryjnych w różnych testach/modelach behawioralnych. Stąd też nie ma możliwości zastąpienia

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

zwierząt metodami alternatywnymi. Pobrane tkanki będą badane przy pomocy nowoczesnych metod biochemicznych t.j. macierze białkowe i/lub immunohistochemia, Western blott, RT-PCR rutynowo stosowanych w laboratorium co daje możliwość porównywania względem innych doświadczeń.

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.