

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Nowe karbaminianowe inhibitory cholinesteraz o właściwościach neuroprotektoryjnych i prokognitywnych”

2. Czas trwania projektu 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) inhibitory cholinesteraz, amnezja, skopolamina, uczenie, pamięć

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.

Zaburzenia pamięci towarzyszą wielu patologiom ośrodkowego układu nerwowego, takim jak demencja, depresja, zaburzenia lękowe i inne. Ponieważ stopniowe pogorszenie pamięci jest charakterystyczną cechą starzenia się organizmu, grupą najbardziej narażoną na jej upośledzenie są pacjenci geriatryczni. 60-70% przypadków demencji jest spowodowanych chorobą Alzheimera (AD). Według danych statystycznych i szacunków epidemiologów, przed 2050 r. liczba osób cierpiących z powodu tego schorzenia nawet potroi się i osiągnie niemal 135 mln ludzi. Dostępna obecnie terapia działa jedynie na objawy choroby (przede wszystkim stopniowe pogarszanie się pamięci), a jej skuteczność nie jest zadowalająca. Oprócz chorób neurodegeneracyjnych przyczyną deficytów poznawczych mogą być niektóre leki, np. leki stosowane w terapii padaczki, czy choroby Parkinsona. Dlatego też badacze z całego świata nieustannie poszukują nowych aktywnych struktur, które mogą stać się „kandydatami” na nowe leki poprawiające pamięć u ludzi.

Celem projektu jest zbadanie w warunkach in vivo prokognitywnej aktywności 3-ch nowych związków chemicznych. Profil działania in vitro tych związków został do chwili obecnej dobrze scharakteryzowany: są one pozbawione efektu cytotoksycznego, a oprócz wiązania się do kluczowych dla AD enzymów - cholinesteraz, wykazują one silne działanie antyoksydacyjne i chelatujące metale ciężkie. Taki profil aktywności, zgodnie z teorią patogenezы AD, może być ważnym

mechanizmem neuroprotekcynym tych związków – potencjalnych “kandydatów” na leki przeciwołepienne. Przeprowadzone badania pozwolą ukierunkować dalsze poszukiwania związków mających korzystny wpływ na pamięć. Dodatkowo, mogą przyczynić się do lepszego poznania neurobiologicznych podstaw powstawania zaburzeń pamięci.

Zaplanowane doświadczenia oceniają aktywność prokognitywną związków w modelu zaburzeń pamięci indukowanych skopolaminą. Jest to dobrze opisana w literaturze substancja o właściwościach cholinolitycznych, której jednym z istotnych działań niepożądanych jest powodowanie deficytów pamięci. Wybrane do wykorzystania w niniejszym projekcie testy behawioralne pozwolą oszacować wpływ nowych związków na różne rodzaje pamięci u myszy. Zaplanowane badania mają znaczenie z naukowego punktu widzenia – mogą być źródłem nowej wiedzy na temat karbaminianowych inhibitorów cholinesteraz; mogą mieć też znaczenie w sensie klinicznym, gdyż w przyszłości mogą przyczynić się do opracowania nowych leków przeciwołepiennych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*) - samce, Krf: CD-1: 210 osobników oraz myszy C57BL/6, samce, 100 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Badania behawioralne w tym badania dotyczące wpływu różnych substancji na układ nerwowy stanowią bardzo istotny element farmakologii. Stąd też nie jest możliwe zrezygnowanie z ich prowadzenia, czy zastąpienie ich, zwłaszcza w przypadku nowych związków, dotychczas nie przebadanych in vivo, co do których istnieje szansa na ich potencjalne wprowadzenie do terapii zaburzeń otępiennych.

W zaplanowanych doświadczeniach w miarę możliwości będzie się dążyć do ograniczania liczby zwierząt używanych w testach behawioralnych; Wykorzystywane zwierzęta (myszy) będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Jednopłciowe grupy badawcze (samce) pozwolą na uniknięcie rywalizacji samców o samicę oraz zredukowanie ilości zmiennych (takich jak płeć) na możliwy rozrzut otrzymanych wyników. Zastosowanie właściwej diety; zwierzęta będą karmione certyfikowaną paszą bytową; badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób, aby zadawać zwierzętom jak najmniej cierpienia.

Przy wykonywaniu badań behawioralnych będzie się postępować zgodnie z przyjętą metodyką testów, z wykorzystaniem sprzętu wysokiej klasy. Każdy z pracowników wykonujących badania behawioralne jest zaznajomiony z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych i ich humanitarnego traktowania.

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

Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza; zrównoważone środowisko; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

W celu uzyskania wiarygodnie istotnych statystycznie wyników każda z grup doświadczalnych liczyć będzie 10 zwierząt.

Należy podkreślić, że planowane badania dotyczące aktywności prokognitywnej badanych związków wymagają obserwacji całego organizmu, stąd nie można w nich zastosować metody wykluczającej wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli bowiem na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także oceni wzajemne interakcje między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro*, czy *in silico*.

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.