

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Rozwój przedkliniczny innowacyjnych agonistów TrkB w terapii chorób układu nerwowego”

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe: farmakokinetyka, depresja, agonista TrkB, rozwój leku

4. Cel projektu (art. 3 ustawy): B. Badania translacyjne lub stosowane, kategoria: zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne u człowieka

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Celem naukowym doświadczenia jest wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych agonistów receptora TrkB (*ang. Tropomyosin receptor kinase B*) jako potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów cierpiących na depresję. Depresja to najczęściej występujące schorzenie ośrodkowego układu nerwowego. Stosowanie obecnie dostępnych terapii przeciwdepresyjnych wiąże się z pewnymi ograniczeniami: efekty terapeutyczne obserwowane są dopiero po kilku tygodniach regularnego przyjmowania leków, często ze sporym ryzykiem skutków ubocznych oraz rozwijaniem lekooporności. W dalszym ciągu istnieje potrzeba rozwoju innowacyjnych i bezpiecznych terapii w leczeniu depresji. Wnioskodawca rozwija syntezę małowczątkowych agonistów receptora TrkB, potencjalnych leków przeciwdepresyjnych. Eksperyment zostanie przeprowadzony na samcach szczura stada niekrewniaczego Sprague-Dawley. W pierwszej kolejności scharakteryzowane zostaną związki pod kątem przekraczania bariery krew-mózg i dystrybucji do mózgu wraz ze zmianami kinetycznymi w dystrybucji w mózgu w czasie, po podaniu doustnym. Następnie, dla związków, które przekraczają barierę krew-mózg wyznaczony zostanie pełny profil farmakokinetyczny z podania dożylnego w jednej dawce i doustnego w trzech różnych dawkach. Po przeprowadzeniu każdej z procedur zwierzęta zostaną uśmiercone. Stopień dotkliwości każdej z procedur w tym badaniu klasyfikujemy do kategorii „łagodne” – zwierzęta mogą doświadczyć krótkotrwałego łagodnego dystresu podczas unieruchomienia i jednorazowego podania im preparatu. Prawdopodobne szkody w postaci krótkotrwałego i łagodnego dystresu, które mogą być wyrządzone zwierzętom, będą zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu w postaci możliwości opracowania nowego leku przeciwdepresyjnego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 800 szczurów wędrownych (*Rattus norvegicus*), stado niekrewniacze Hsd: Sprague-Dawley SD

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada ograniczenia wykorzystanych zwierząt została spełniona poprzez redukcję ich liczby do wymaganego statystycznie minimum zapewniającego uzyskanie powtarzalnych wyników. Zlecenie badań w sprawdzonym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i kilkunastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu badań farmakokinetycznych, zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów i zminimalizuje ryzyko potrzeby ewentualnego powtórzenia badania oraz użycia dodatkowych zwierząt. Doświadczenie zostanie przeprowadzone na szczurach pochodzących z certyfikowanej hodowli europejskiej.

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału nie jest możliwa w przypadku badań farmakokinetycznych, gdyż nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie: procesy rozpuszczania, wchłaniania, transportu aktywnego i pasywnego, metabolizmu, wydalania, czy transportu do mózgu. Biorąc pod uwagę, że badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest konieczny.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została przez nas spełniona poprzez podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni. Wszyscy pracownicy przechodzą regularne szkolenia merytoryczne i praktyczne, doskonalące umiejętności oraz pozwalające na eliminowanie błędów podczas pracy ze zwierzętami. Przez cały okres badania zwierzęta będą miały zapewniony, zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE oraz nowej Ustawy z dn. 15 stycznia 2015r, wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe i urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe rolki służące do zabawy i jako schronienie). Zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach, które zapewniają im stały dostęp wody oraz pokarmu koniecznego do utrzymania zdrowia i vitalności.

Nie będą również odczuwały dyskomfortu związanego ze środowiskiem. Będą miały zapewnioną wystarczającą przestrzeń, właściwe wyposażenie oraz możliwość kontaktów socjalnych z innymi osobnikami w klatce. W przypadku zachorowania, bólu lub zranienia zapewniona będzie właściwa opieka. Dołożone zostaną wszelkie starania, aby odczucie strachu i stresu wyeliminować do minimum. Opisane w powyższych punktach procedury dobrane zostały tak, aby zwierzęta doświadczalne odczuwały jak najmniejszy dyskomfort. Jeżeli w toku prowadzenia badania zostaną znalezione metody, które nie wpływając na wynik badania, pozwolą jednocześnie w większym stopniu ograniczyć udział zwierząt laboratoryjnych w doświadczeniu, zastąpią obecne procedury. Przewidywany stopień dotkliwości procedur w badaniu klasyfikujemy do kategorii „łagodne”, podczas których zwierzęta mogą doświadczyć krótkotrwałego łagodnego dystresu przy unieruchomieniu i podaniu im preparatów. Prawdopodobne szkody w postaci krótkotrwałego i łagodnego dystresu, które mogą być wyrządzone zwierzętom, będą zrównoważone oczekiwanymi korzyściami realizowanego projektu w postaci możliwości opracowania nowego leku w terapii depresji.

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.