

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Sprawdzenie aktywności antypsychotycznej aktywatora receptora muskarynowego M1 samego i w kombinacjach z ligandem aktywującym receptor GABA<sub>B</sub> oraz sprawdzenie selektywności działania aktywatorów receptorów muskarynowych M1, M4 i M5”

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, receptory muskarynowe, receptor GABA<sub>B</sub>

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.

Doświadczenia zaplanowane w ramach niniejszego wniosku są kontynuacją badań zaplanowanych we wcześniejszych wnioskach, w ramach grantu OPUS 9, dotyczących wzajemnych interakcji pomiędzy układem muskarynowym oraz układem GABAergicznym. Doświadczenia są zaplanowane na wniosek recenzentów dotychczasowych badań w celu uzupełnienia doświadczeń już otrzymanych. Doświadczenia te są ukierunkowane na poszukiwanie nowych punktów uchwytu dla leków antypsychotycznych, jako iż obecnie stosowane leki są obarczone dużym ryzykiem indukowania efektów niepożądanych a także niską skutecznością, zwłaszcza w kierunku zaburzeń socjalnych i poznawczych schizofrenii. Do tej pory wykazano, iż pozytywne allosteryczne modulatory receptorów muskarynowych typu M4 (VU152100) oraz M5 (VU0238429) wykazują aktywność antypsychotyczną

w podstawowych testach na zwierzętach (potrząśnięcia głową, interakcje socjalne, rozpoznawanie nowego obiektu). Dodatkowo wykazano, iż łączne podania podprogowych dawek tych związków z podprogowymi dawkami aktywatora receptora GABAB (GS39783) wykazuje działanie antypsychotyczne takie samo, jak działanie każdego ze związków osobno, w dawkach aktywnych. Pozwala to na zmniejszenie stosowanych dawek, co z kolei ogranicza możliwość indukcji efektów niepożądanych lub też przedawkowania, ponadto daje możliwość bardziej precyzyjnego ukierunkowania działania względem poszczególnych zaburzeń (np. tylko zaburzeń poznawczych). Jednakże w celu pełniejszego obrazu aktywności aktywatorów receptorów muskarynowych oraz ich połączeń planuje się (na wniosek recenzentów) sprawdzenie aktywności agonisty receptora M1, związku VU0357017. Receptor M1, obok receptorów M4 i M5, jest receptorem którego ekspresja jest duża w mózgu a ograniczona w tkankach obwodowych, z tego też względu jego aktywacja może nie powodować skutków niepożądanych typowych dla aktywacji receptorów M2 i M3, których ekspresja jest duża w tkankach obwodowych. Jednocześnie rozmieszczenie receptora w mózgu oraz wyniki wstępnych badań (których ilość jest niewielka) wskazują na jego potencjalnie istotną rolę w procesach poznawczych, w tym w chorobie Alzheimera. Jednakże nie ma danych dotyczących aktywności agonistów tego receptora w schizofrenii. W ramach niniejszego wniosku planuje się tą wiedzę uzupełnić, sprawdzając aktywność badanego związku w teście interakcji socjalnych (procedura nr 1), teście wstrząśnięć głową wywołanych podaniem DOI (procedura nr 2) oraz teście rozpoznawania nowego obiektu (procedura nr 3). Dodatkowo w teście dot. zaburzeń poznawczych (test rozpoznawania nowego obiektu; procedura nr 3) oraz teście wstrząśnięć głową wywołanych podaniem DOI (procedura nr 2), planuje się podać niedziałającą dawkę związku razem z niedziałającą dawką aktywatora GABAB, GS39783, jako że łączne podania aktywatorów receptorów M4 i M5 razem z tym związkiem wykazywały aktywność w tych testach. Również na wniosek recenzentów planuje się sprawdzić, czy działanie związków aktywujących układ muskarynowy poprzez receptory M1, M4 i M5 jest zależne od tych receptorów, więc planuje się zablokować aktywność tych związków w teście rozpoznawania nowego obiektu (procedura nr 3) poprzez podanie selektywnych antagonistów tych receptorów.

Klasyfikacja doświadczenia wg Rozporządzenia MNiSW o sprawozdawczości to: badania podstawowe, układ nerwowy.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 196 samców myszy szczepu CD1.

Do każdej z grup eksperymentalnych będzie przypisane od 6 do 8 osobników (lub par).

Nie przewidywane jest ponowne wykorzystanie zwierząt.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Doświadczenia zaplanowane w niniejszym projekcie są kontynuacją oraz uzupełnieniem doświadczeń już wykonanych w ramach poprzednich projektów. Ich wykonanie zostało zaproponowane przez recenzentów, w celu dopełnienia otrzymanych już wyników. Po przejrzeniu bazy PUBMED., Scopus oraz innych dostępnych baz, w tym wyszukiwarki Google, nie znaleziono wyników podobnych badań. Jednocześnie liczba zaplanowanych zwierząt została ograniczona do niezbędnego minimum zapewniającego otrzymanie statystycznie znamiennej i wiarygodnych wyników. Liczebności są dobrane na podstawie doświadczeń wykonanych przez naszą grupę oraz inne grupy badawcze. Wyniki otrzymane z podobnych grup (kontrola, MK-801 w teście rozpoznawania nowego obiektu), będą skumulowane co pozwala na ograniczenie liczby zwierząt w tych konkretnych grupach. Jednocześnie minimalna liczba 4 zwierząt na jeden set eksperymentalny jest konieczna w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu eksperymentu – to znaczy określeniu, czy reakcja zwierząt kontrolnych oraz traktowanych MK-801 jest prawidłowa. Tylko takie odniesienie daje podstawę do wiarygodnego zanalizowania efektu badanych leków. Dodatkowo sprawdzanie selektywności badanych aktywatorów receptorów muskarynowych zostanie przeprowadzona jedynie w teście rozpoznawania nowego obiektu, co dodatkowo ogranicza liczbę wykorzystywanych zwierząt w planowanych eksperymentach.

Testy behawioralne ujęte we wniosku są testami powszechnie stosowanymi i dobrze zwalidowanymi. Testy te są standardowo wykonywane i gwarantują otrzymanie odpowiedzi na postawione pytania badawcze. Charakteryzują się również wysoką trafnością prognostyczną (określającą w jakim stopniu model jest w stanie przewidzieć wartość terapeutyczną zastosowanego związku), dzięki czemu uzyskane wyniki są bardziej wartościowe.

Tylko organizmy posiadające wysoko rozwinięty ośrodkowy układ nerwowy są w stanie wytwarzać

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

takie procesy, jak halucynacje, zaburzenia socjalne czy też zaburzenia poznawcze. Żaden inny znany układ eksperymentalny nie wytwarza zachowań charakterystycznych dla wyższych funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie zaburzenia te są obserwowane w przebiegu różnych schorzeń, w tym schizofrenii. Na dzień dzisiejszy, poszukując mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób psychicznych oraz poszukując nowych leków dla ludzi, nie możliwości zastąpienia zwierząt w celu uzyskania podobnych wyników. Myszy są gatunkiem, który sprawdza się dobrze w badaniach przedklinicznych, są gatunkiem szeroko stosowanym oraz wyniki uzyskane na tym gatunku są porównywalne pomiędzy laboratoriami na całym świecie.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.