

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Charakterystyka farmakologiczna kwasu cynobarbinowego w zwierzęcych modelach schizofrenii”

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, kwas cynobarbinowy, mGlu4

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.

Kwas cynobarbinowy i ksanturynowy to metabolity kwasu kinureninowego wytwarzane, odpowiednio, przez oksydacyjną dimeryzację kwasu 3-hydroksyantranilowego lub transaminację 3-hydroksykinurenininy. Kwas kinureninowy naturalnie występuje w mózgu i jest antagonistą receptorów NMDA. Najnowsze dowody sugerują, że oba jego metabolity mogą wpływać na funkcjonowanie mózgu i neuroprzeżywalność oraz oddziaływać z metabotropowymi receptorami dla glutaminianu (mGluR). Kwas cynobarbinowy (ang. *cinnabarinic acid*) ma właściwości ortosterycznego agonisty receptorów mGlu4. Dlatego też kwas cynobarbinowy może odgrywać ważną rolę w schizofrenii działając jako endogenne antypsychotyki oraz obiecujący kandydat jako obwodowy biomarker zaburzenia. Działanie kwasu cynobarbinowego może wykraczać poza regulację receptorów mGlu i może obejmować szereg różnych celów molekularnych, takich jak arylowy receptor węglowodorowy dla kwasu

cynobarbinowego i pęcherzykowe przENOŚniki glutaminianu dla kwasu ksanturynewego. Rosnące zainteresowanie tymi dwoma metabolitami ścieżki kinureninowej może doprowadzić do odkrycia nowych potencjalnych celów w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Warto nadmienić, iż metabotropowe receptory glutaminianergiczne od dawna proponowane są jako potencjalny punkt uchwytu dla nowych neuroleptyków. Szereg badań przedklinicznych wykazało efekt antypsychotyczny ligandów mGluR, w tym receptora mGlu2, w zwierzęcych modelach schizofrenii. Ligandy tego receptora przeszły już do fazy badań klinicznych, a najnowsze badania wskazują, iż mogą one okazać się skuteczne u pacjentów młodych, bez historii farmakoterapii. W naszych dotychczasowych badaniach wykazaliśmy istotną rolę agonistów receptora Glu4 w zwierzęcych modelach schizofrenii. Dlatego też, w świetle naszych dotychczasowych badań zasadnym jest wykonanie doświadczeń, które określiłyby możliwości antypsychotyczne związków produkowanych endogennie i mających powinowactwo do receptorów mGlu, takich jak kwas cynobarbinowy.

W planowanym wniosku przeciypsychotyczna aktywność kwasu cynobarbinowego zostanie zmierzona w 4 powszechnie wykorzystywanych i dobrze zwalidowanych testach behawioralnych. W celu sprawdzenia czy badany związek odwraca objawy pozytywne w modelu zwierzęcym, przeprowadzony zostanie test wstrząśnięć głową wywołanych podaniem DOI (procedura nr 1) oraz test hiperaktywności wywołanej podaniem MK-801 (procedura nr 4). Największym problemem współczesnej farmakoterapii schizofrenii jest jednak niedostateczna skuteczność w odwracaniu objawów negatywnych i kognitywnych. Dlatego też planowane jest również przeprowadzenie testu interakcji socjalnych (procedura nr 3, objawy negatywne) oraz testu rozpoznawania nowego obiektu (procedura nr 2, objawy kognitywne). W każdym teście weźmie udział osobna grupa zwierząt.

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 235 samców myszy szczepu CD1.

Do każdej z grup eksperymentalnych będzie przypisane od 6 do 10 osobników (lub par).

Nie przewidywane jest ponowne wykorzystanie zwierząt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus wykorzystując słowa kluczowe: *cinnabarinic acid* i *schizophrenia*. Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że nie prowadzono badań dotyczących działania tego związku w testach badających aktywność antypsychotyczną. Co więcej, w naszych poprzednich badaniach wykazaliśmy, że agoniści receptora mGlu4 odwracają objawy schizofrenii mierzone w odpowiednich testach behawioralnych. Jako, że kwas cynobarbinowy również oddziałuje z tymi receptorami, a co więcej, jest substancją występującą endogennie, uzasadnione jest sprawdzenie jego przeciwpsychotycznego działania w modelach zwierzęcych.

Badania zaplanowane w niniejszym projekcie pozwolą na określenie antypsychotycznego działania badanego związku. 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. Należy podkreślić, że w przeprowadzanym projekcie niezastąpiona jest rola zwierząt gdyż ocenie poddawany jest wpływ wybranych związków na określone zachowanie, mające w przybliżeniu modelować konkretne aspekty choroby psychicznej. 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. 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. Liczba zwierząt biorących udział w eksperymencie jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych. Liczebności te są poparte naszymi badaniami oraz badaniami innych grup. Należy podkreślić, że w przypadku gdy okaże się, że związek nie wykazuje działania antypsychotycznego, wówczas nie wszystkie grupy oraz nie wszystkie testy zostaną wykonane.

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

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.