

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: **Rola obwodowych i ośrodkowych receptorów dopaminowych i serotoninowych w mechanizmie zmian oddechowej odpowiedzi na hipoksję i hiperkapnię w rezerpinowym modelu parkinsonizmu.**

1. Czas trwania projektu: 4 lata

2. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) oddychanie, parkinsonizm, katecholaminy, serotonina, rezerpina

3. 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.

Cel: Badania podstawowe: [PB4] Układ oddechowy

W chorobie Parkinsona (ChP) występuje neurodegeneracja neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, co narusza wewnątrzmoźgową strukturę połączeń i prowadzi do obniżenia poziomu dopaminy, oraz zaburza równowagę pomiędzy układem dopaminergicznym a innymi systemami neuroprzekaźników. Dopamina jest odpowiedzialna między innymi za koordynację czynności ruchowych i generację odpowiedzi oddechowej na hipoksję.

Jednym z rzadziej rozpoznawanych klinicznych objawów parkinsonizmu są zaburzenia oddychania. Mechanizmy leżące u podstaw depresji oddychania w parkinsonizmie są niejasne, a powikłania oddechowe, prowadzące do przewlekłej hipoksji lub hiperkapnii przyczyniają się do pogorszenia jakości życia i zachorowalności z powodu rozwoju niedotlenienia organizmu lub kwasicy oddechowej.

W niniejszym projekcie wykorzystywanym modelem zwierzęcym jest rezerpinowy model parkinsonizmu. Rezerpina podana zwierzęciu powoduje: akinezę, hipokinezę, katalepsję, sztywność mięśniowa kończyn oraz drżenie spoczynkowe.

Celem doświadczeń jest ocena roli obwodowych i ośrodkowych receptorów dopaminowych i serotoninowych w mechanizmie zmian oddechowej odpowiedzi na hipoksję i hiperkapnię w rezerpinowym modelu parkinsonizmu. Po wywołaniu objawów ChP zwierzęta zostaną poddane testom oddechowym w komorze pletyzmograficznej (zwierzęta czuwające) lub oddechowej aktywności nerwowej (zwierzęta uśpione). Testy te będą przeprowadzane przy użyciu bodźców hipoksyjnych i/lub hiperkapnicznych. Grupy są zróżnicowane pod kątem przebadania agonistów wyżej przytoczonych układów przy farmakologicznym pobudzeniu ich receptorów. Ponadto zostanie przebadana aktywność nerwów podjęzykowego i przeponowego, unerwiających odpowiednio mięśnie górnych dróg oddechowych oraz główny mięsień oddechowy. Zmiany w nerwowej regulacji napięcia unerwianych mięśni mogą mieć znaczenie w patogenezie bezdechu obturacyjnego, spowodowanego zablokowaniem dróg oddechowych na poziomie gardła oraz zaburzać pracę głównego mięśnia oddechowego. Zaplanowane w niniejszym projekcie doświadczenia pozwolą na przybliżenie przyczyn zaburzeń oddychania w ChP.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Doświadczenia zostaną przeprowadzone na samcach Szczura wędrownego stada Wistar ; liczba zwierząt: 182

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

Przygotowując niniejszy projekt badawczy uwzględniono dane literaturowe pochodzące z baz danych „Pubmed”, „Google Scholar” i „Web of science” przy założeniu następujących haseł przedmiotowych:

hipoxia/ hypercapnic/ breathing/ respiration/ hypoxic ventilatory response/ hypercapnic ventilatory response/ nervus phrenicus / hypoglossal nerve /parkinson's disease/ reserpine/ frequency of breathing/ tidal volume/ minute ventilation/ l-dopa/ levodopa/ dopamine/ 5-HT2A agonists/ 5-HT1A agonists/ 5-HTP/ SSRI

- A. **Na podstawie aktualnej literatury stwierdzam, że tego typu badania nie były do tej pory przeprowadzone.** Nie znaleziono danych literaturowych na temat patologii oddechowych w parkinsonizmie uwzględniających odpowiedź oddechową na dwustopniową hiperkapnię czy hipoksję oraz aktywności nerwów podjęzykowego i przeponowego po aktywacji układu dopaminowego (receptory D2) lub serotoninowego (poprzez receptory 5-HT1A i 5-HT2A).

Przeprowadzenie tego typu badań jest niezwykle istotne gdyż:

- Choroba Parkinsona (ChP) jest związana głównie z ubytkiem neuronów dopaminergicznych (neurotransmitter dopamina) co ma wpływ także na transmisje w innych układach np. serotoninowym. Poza ubytkiem dopaminy w mózgu pacjentów z ChP obserwuje się również ubytek serotoniny.

-zarówno dopamina jak i serotonina biorą istotny udział w regulacji oddychania

-w ChP często występuje upośledzenie oddychania np.: hipowentylacja i zwiększona częstość bezdechów (jest to związane z dwoma wyżej przytoczonymi punktami)

-w ChP stosuje się agonistów układów dopaminowego i serotoninowego w terapii objawów ruchowych i depresji. Może mieć to wpływ na oddychanie w tej jednostce chorobowej, co nie zostało jak dotąd zbadane.

B. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

1. Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku:

Wyjaśnienie wpływu agonistów układów dopaminowego i serotoninowego na patologię układu oddechowego i krążeniowego w ChP

Lepsze zrozumienie badanego zagadnienia poprzez zbadanie selektywnych agonistów tych układów zarówno w kierunku obniżenia objawów sztywności mięśniowej jak i optymalnego działania układu oddechowego w tej chorobie.

2. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

Wyniki mogą mieć w przyszłości znaczenie kliniczne jako ocena stosowanego środka (agonistów receptorów układu dopaminowego i serotoninowego) w leczeniu objawowym ChP ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na regulację układu oddechowego.

Na podstawie aktualnej literatury należy stwierdzić, że większość badań dotyczących fizjologii oddychania opiera się na modelach zwierzęcych a najczęściej wykorzystywanym gatunkiem jest szczur.

Uwzględnienie zasady 3R (W. Russel, R. Burch, 1959):

Zastąpienie:

Z powodu braku alternatywnych metod badania zmian wzorca oddechowego oraz parametrów sercowo-

naczyniowych metody inwazyjne na organizmach żywych są metodami z wyboru.

Szczury są modelowym organizmem szeroko wykorzystywanym w badaniach fizjologicznych, farmakologicznych i toksykologicznych. Zarówno ich fizjologia jak i rozmiary stanowią optimum konieczne do osiągnięcia celu naukowego, preparatyki chirurgicznej oraz umożliwiają prawidłowe wykorzystanie aparatury badawczej.

Podczas planowanych doświadczeń będą badane wzajemnie zależność pomiędzy układami oddechowym a krążenia zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu *in vivo*, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach.

Ograniczenie:

Planowana liczba zwierząt użytych do doświadczeń ustalona została z wykorzystaniem analizy statystycznej, na podstawie własnych doświadczeń, oraz danych z piśmiennictwa, co pozwoliło na oszacowanie minimalnej ilości zwierząt niezbędnej do uzyskania wiarygodnych wyników.

Mniejsza grupa zwierząt nie dałaby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być traktowana jako reduction – zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia.

Udoskonalenie:

Wszystkie działania objęte niniejszym projektem zostaną przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrych praktyk obowiązujących w zakresie biologii.

Wszystkie doświadczenia zostaną przeprowadzone w przystosowanym do tego laboratorium przy użyciu najlepszego dostępnego sprzętu i technik stosowanych do badań przewidzianych w projekcie. Zostaną wykonane z jak najwyższą starannością i w możliwie najbardziej zbliżonych do siebie warunkach, tak by w maksymalnym stopniu wykluczyć zmienność osobniczą oraz wpływ czynników zewnętrznych i uzyskać jak najbardziej jednorodne wyniki. Eksperymenty przeprowadzane będą przez doświadczonych pracowników posiadających odpowiednie kwalifikacje i wiedzę z szczególnym nastawieniem na zminimalizowanie stresu i ewentualnego bólu u zwierząt.

Wybrane metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby do minimum został ograniczony stres oraz ewentualne cierpienie.

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.