

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ jednoczesnych podań aktywatorów receptorów mGlu2 oraz M4 na zaburzenia wywołane MK-801 w modelach zaburzeń psychotycznych u myszy

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, receptory mGlu2, receptory M4

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.

Ostatnie badania wskazują, że zarówno receptory muskarynowe (M1, M4 czy M5) jak i metabotropowe receptory glutaminianergiczne (np. mGlu2) mogą stanowić nowe punkty uchwytu dla terapii schizofrenii. Nasze badania potwierdzają, że ligandy obu ww. typów receptorów mają działanie antypsychotyczne, a łączne podanie nieefektywnych dawek badanych związków również wywołuje efekt terapeutyczny, m.in. w teście rozpoznawania nowego obiektu (NOR) oraz teście interakcji socjalnych (SI), a więc w testach modelujących najbardziej odporne na leczenie objawy. Zaletą zastosowania tego typu połączeń, jest możliwość zredukowania występujących skutków niepożądanych. W naszych dotychczasowych badaniach opieraliśmy się głównie na pojedynczych podaniach zarówno badanych związków, jak i substancji modelowej MK-801. Stosując tzw. badania przesiewowe taki schemat podań jest uzasadniony i prawidłowy, gdyż pozwala na szybkie sprawdzenie aktywności leków.

Jednakże chroniczne podania związków modelowych (MK-801) jak i badanych pozwalają na dokładniejsze sprawdzenie mechanizmów działania oraz na ewentualne zbadanie długotrwałych zmian w mózgu. Stosując model jednokrotnych podań nie można określić czy obserwowane efekty terapeutyczne utrzymują się stale czy też nie zanikają podczas ciągłej ekspozycji na badane substancje. Jest to szczególnie istotne ze względów terapeutycznych, gdyż leki antypsychotyczne są przyjmowane stale, a efekt ich działania nie powinien zanikać. Obecne badania również nie poruszają tematu specyficzności podawanych kombinacji.

Podczas pierwszego etapu badań, przeprowadzone zostaną dwa testy behawioralne – NOR (procedura nr 1) oraz SI (procedura nr 2). Każdy z testów poprzedzony zostanie 7 dniowym okresem podań MK-801, mającym na celu wywołanie trwałych zaburzeń obserwowanych w przebiegu schizofrenii. Następnie zostaną podane badane substancje (VU0152100, LY487379) lub ich kombinacja w celu odwrócenia wywołanych objawów. W drugim etapie, te same testy (odpowiednio procedura nr 3 i 4) zostaną poprzedzone 7 dniowym okresem podań wybranych ligandów. Następnie zostaną przeprowadzone testy behawioralne, podczas których zwierzętom zostaną ponownie podane badane związki oraz MK-801. W trzecim etapie zostanie sprawdzona specyficzność działania badanej kombinacji podczas jednokrotnych podań związków poprzez podanie selektywnego antagonisty receptora M4 (Tropicamide) w ww. testach behawioralnych (procedura nr 5 i 6).

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

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 255 samców myszy domowej.

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

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus wykorzystując słowa kluczowe: M4 muscarinic receptor, mGlu2 receptor, chronic, MK-801, habituation i/lub schizofrenia.

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

Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że nie prowadzono badań mających na celu określenie skuteczności łącznego podania liganda receptora muskarynowego M4 i liganda receptora glutaminianergicznego mGlu2 w odwracaniu zaburzeń negatywnych i kognitywnych wywołanych w modelu schizofrenii wykorzystującym chroniczne (wielokrotne) podania MK-801. Nie prowadzono również badań dotyczących habituacji, tj. wykształcenia się tolerancji na podawane związki. Wcześniej wykonane badania potwierdzają, że łączne podanie nieefektywnych dawek ww. ligandów posiada działanie antypsychotyczne, niemniej jednak nie jest wiadome czy ten korzystny efekt obserwowany w badaniach utrzymuje się stale czy też nie zanika podczas ciągłej ekspozycji na badaną kombinację substancji. Sprawdzenie czy wykształca się tolerancja na podawane związki jest szczególnie istotne ze względów terapeutycznych, gdyż leki antypsychotyczne muszą być przyjmowane stale, a efekt ich działania nie powinien zanikać. Wcześniej wykonane badania potwierdzają, że łączne podanie nieefektywnych dawek ww. ligandów posiadają działanie antypsychotyczne, niemniej jednak nie jest wiadome czy efekt ten jest specyficzny dla aktywacji receptorów muskarynowych.

#### 1) Zasada Udoskonalenia

Badanie zaplanowane w niniejszym projekcie pozwoli na określenie specyficzności antypsychotycznego działania badanego połączenia. Test rozpoznawania nowego obiektu i test interakcji socjalnych są testami powszechnie stosowanymi i dobrze opisanymi. Testy te 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. Zwierzęta biorące udział w eksperymencie są utrzymywane w odpowiednich dla ich gatunku środowisku, a zaplanowane czynności ograniczają dystres zwierząt do minimum.

#### 2) Zasada Zastąpienia

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 ma możliwości zastąpienia zwierząt w celu uzyskania podobnych wyników.

### 3) Zasada Ograniczenia

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. Grupy kontrolne i z podaniem MK-801 zostały zredukowane o połowę, co pozwala na zmniejszenie liczby zwierząt biorących udział w eksperymencie. Grupy, które otrzymują podania jednego z ligandów stanowią wewnętrzną kontrolę eksperymentu w celu potwierdzenia działania podawanych substancji i w związku z tym również zostały zredukowane o połowę, dzięki czemu liczba zwierząt biorących udział w procedurze jest zredukowana do minimum.

### 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.