

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Nowe pochodne jako potencjalne leki w terapii choroby Alzheimer’a.

2. Czas trwania projektu : 5 lat – od 06.2019r. do 06.2024r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) Tetrahydroacridine derivatives/acetylcholinesterase inhibitors/Alzheimer’s disease/toxicity/mouse

4. 4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): 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, badania biologiczne o charakterze podstawowym (PB11).

5.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.

Badanie należy zaliczyć do badań biologicznych o charakterze podstawowym (PB11).

Celem doświadczenia jest ocena toksyczności podostrej (badanie toksyczności w badaniu powtarzanej doustnej dawki przez 28 dni na podstawie OECD 407), badanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych i dystrybucji tkankowej nowych pochodnych oraz sprawdzenie skuteczności terapeutycznej wybranych pochodnych w teście pamięci (labirynt wodny).

Badanie będzie stanowić istotny etap w realizowanym projekcie dotyczącym nowych potencjalnych leków do zastosowania w chorobie Alzheimer’a (*Alzheimer’s disease*, AD). AD to nieuleczalna choroba

neurodegeneracyjna prowadząca do śmierci w przeciągu kilku lat od momentu diagnozy. Nowe pochodne odznaczają się lepszą skutecznością i mniejszą toksycznością *in vitro* niż związek referencyjny. Dokładne zbadanie toksyczności podostrej i podstawowych parametrów farmakokinetycznych umożliwi ocenę bezpieczeństwa stosowania nowych pochodnych. Następnie przeprowadzone badanie behawioralne (badanie pamięci) umożliwi ocenę skuteczności terapeutycznej nowych substancji w terapii AD.

W badaniu toksyczności podostrej, nowe pochodne zostaną podane codziennie dożołądkowo przez okres 28 dni (Procedura 1). Dzięki badaniu będzie można przeprowadzić badanie behawioralne, w którym stosuje się substancje przez dłuższy okres czas. Badanie toksyczności podostrej należy przeprowadzić na podstawie badań toksyczności ostrej. Do badania toksyczności podostrej, dawki zostaną wybrane na podstawie przeprowadzonego wcześniej doświadczenia zgodnie z uchwałą nr 57/ŁB115/2018.

W badaniu podstawowych parametrów farmakokinetycznych oraz dystrybucji tkankowej substancji po podaniu dożołądkowym i dootrzewnowym (Procedura 2) zostaną zbadane parametry charakteryzujące dostępność biologiczną oraz parametry procesu eliminacji substancji z organizmu, zostaną porównane dwie drogi podania oraz zbadane zostanie przechodzenie przez nowe pochodne bariery krew-mózg.

Badanie skuteczności terapeutycznej nowych pochodnych w teście pamięci (labirynt wodny Morrisa) (Procedura 3). Badanie dostarczy informacji na temat skuteczności terapeutycznej nowych pochodnych. Zostanie zbadane czy nowe pochodne zmniejszają tworzenie się blaszek amyloidowych, poprawiają transmisję acetylocholiny w szczelinach synaptycznych oraz czy wpływają na poprawienie funkcji poznawczych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Procedura 1 - Mysz domowa, szczep C57BL/6J, Samice i samce, 8-12 tyg, 360 (po 180 na płęć)

Procedura 2 - Mysz domowa, szczep C57BL/6J, Samce, 8-12 tyg, 1600

Procedura 3 - Mysz domowa, szczep C57BL/6J, Samce, 24 tyg., 380

Procedura 3 - Mysz domowa, szczep APP23, Samce, 8-12 tyg., 380

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam/sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

__EBSCO; __PUBMED; __Google Scholar; __AGRICOLA; __ScienceDirect; __Web of Science (JCR); __.....

Wykorzystałam/em słowa kluczowe i ich kombinacje:

Tetrahydroacridine derivatives/acetylcholinesterase inhibitors/Alzheimer's disease/toxicity/mouse

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że: Prowadzone są badania dotyczące modyfikacji cząsteczki takryny w celu uzyskania mniej toksycznych pochodnych, które będą się odznaczać lepszą skutecznością terapeutyczną i mogą być użyteczne w terapii choroby Alzheimer'a.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że: Takryna jest substancją o znanej toksyczności po podaniu dożołądkowym i dootrzewnowym u gryzoni. Znane są parametry farmakokinetyczne takryny oraz jej skuteczność w terapii choroby Alzheimer'a. Takryna pomimo skutecznego spowolniania rozwoju choroby Alzheimer'a, została wycofana z aptek ze względu na silne działania niepożądane. Badania in vitro potwierdzają, że modyfikowanie takryny poprzez dołączenie podstawników zmniejsza toksyczność całego związku przy jednoczesnym zwiększeniu skuteczności działania. W badaniach zostanie użyta minimalna ilość zwierząt, zgodnie z wytycznymi OECD 407 oraz publikacjami.

B. Brak jest danych dotyczących: toksyczności na zwierzętach nowych pochodnych tetrahydroakrydyny z różnymi podstawnikami. Związki te nie były wcześniej badane w teście toksyczności podostrej, czyli nie jest znany ich wpływ na organizmy przy długotrwałym ich stosowaniu. Zespół dysponuje danymi dotyczącymi skutecznego hamowania acetylocholinesterazy i tworzenia blaszek amyloidowych, toksyczności in vitro i komputerowymi analizami farmakokinetyki uzyskanymi w programie Percepta 14.0. Wyniki wskazują na wyższą skuteczność w hamowaniu acetylocholinoesterazy i blaszek amyloidowych, niższą toksyczność in vitro, dobre parametry farmakokinetyczne oraz lepsze działanie terapeutyczne nowych pochodnych niż takryna.

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

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: określenie bezpieczeństwa długotrwałego stosowania nowych pochodnych tetrahydroakrydyny, zbadanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych i dystrybucji tkankowej, określenie skuteczności terapeutycznej w terapii choroby Alzheimer'a. Dodatkowo badanie pozwoli określić, która modyfikacja cząsteczki takryny jest najbardziej skuteczna i może być wykorzystana w kolejnych badaniach dotyczących terapii choroby Alzheimer'a.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku: Wyniki in vitro pozwoliły na stwierdzenie, że nowe pochodne takryny z różnymi podstawnikami hamują aktywność acetylocholinesterazy, agregację β -amyloidu co świadczy o ich potencjalnym zastosowaniu w leczeniu choroby Alzheimer'a. Dodatkowo, związki posiadają niską cytotoksyczność wobec komórek wątroby i dobre parametry farmakokinetyczne uzyskane w komputerowych analizach. Planowane w niniejszym wniosku badania na zwierzętach pozwolą na poznanie wpływu różnych modyfikacji takryny, które mają na celu zwiększenie siły działania leku przy jednoczesnym obniżeniu efektu toksycznego całego związku. Badanie pozwoli na określenie bezpieczeństwa długotrwałego stosowania nowych pochodnych tetrahydroakrydyny, zbadanie podstawowych parametrów farmakokinetycznych i dystrybucji tkankowej oraz określenie skuteczności terapeutycznej w badaniach behawioralnych. Metody in vivo dają bardziej wiarygodne wyniki co do toksyczności związku przy długim stosowaniu oraz co do skuteczności w działaniu na zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy i tworzenia się blaszek amyloidowych, co ma większe odniesienie do organizmu ludzkiego niż tylko badania enzymatyczne i testy cytotoksyczności. B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polega na poznaniu toksyczności podostrej nowo zsyntetyzowanych związków i skuteczności ich działania w badaniach behawioralnych, a w przyszłości w badaniach klinicznych. Jest to konieczny etap pracy nad opracowaniem skutecznej terapii choroby Alzheimer'a.

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.