

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie potencjalnego przeciwdepresyjnego wpływu ( $\pm$ )-1-(2,5-dimetoksy-4-jodofenynylo)-propano-2-aminy (DOI).

2. Czas trwania projektu: 01.01.2017 – 01.01.2018r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): depresja, DOI, ( $\pm$ )-1-(2,5-dimetoksy-4-jodofenynylo)-propano-2-amina, mGluR<sub>2/3</sub>, 5-HT<sub>2A</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.

Badania przeprowadzone przez Carhart-Harrisa i współpracowników (2016) na pacjentach z lekooporną depresją, dowiodły, że psylocybina wykazuje właściwości przeciwdepresyjne już po tygodniu od podania drugiej dawki. Takie działanie psylocybiny może być związane z aktywacją receptorów serotonergicznym, a w szczególności receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Bazując na tej hipotezie inne związki o mniejszym działaniu halucynogennym, a stymulujące ww. receptor mogą również wykazywać właściwości przeciwdepresyjne. W ramach projektu zostanie zbadany potencjalny przeciwdepresyjny profil działania ( $\pm$ )-1-(2,5-dimetoksy-4-jodofenynylo)-propano-2-aminy (DOI), syntetycznego liganda receptorów: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. W dalszej części badań planujemy zbadać interakcję tego związku z ligandami receptorów mGlu<sub>2/3</sub>. Wykazano, iż oba receptory tworzą heterodimery w

neuronach ośrodkowego układu nerwowego (Gonzales-Maeso, 2008). W naszych poprzednich badaniach wykazano przeciwdepresyjny wpływ ligandów receptorów mGlu2/3 (głównie antagonistów, tj. LY341495 i MGS0032). W związku z tym, niedziałająca dawka LY341495 będzie podawane łącznie z niedziałającą dawką DOI, co pozwoli obniżyć dawkę związku i ewentualnie wyeliminować efekt halucynogeny. Efekt związków będzie badany po dłuższych czasach od podania, w celu sprawdzenia czy jest to efekt długotrwały (po 6 lub 24 godz. od podania). Tak więc, w niniejszym projekcie za pomocą testu zawieszenia za ogon i testu wymuszonego pływania, zostanie scharakteryzowana aktywność przeciwdepresyjna DOI oraz interakcji DOI z LY341495.

Obecnie stosowane leki nie są skuteczne u wszystkich chorych, co skłania do projektowania i tworzenia nowych analogów stosowanych leków. Tworzenie heterodimerów przez receptory mGlu2/5-HT2A stanowi podstawę do poszukiwania nowego mechanizmu działania leków. Wykazanie przeciwdepresyjnego działania DOI może przyczynić się do poszerzenia wiedzy dotyczącej mechanizmów depresji oraz stworzenia nowej terapii depresji, której zaletą byłby szybki i długotrwały efekt terapeutyczny i niski potencjał uzależniający.

Doświadczenie prowadzone jest w ramach badań podstawowych.

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

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 180 myszy ze szczepu CD1 i 120 myszy ze szczepu C57BL/6J. Gatunek ten jest szeroko stosowanym organizmem modelowym w badaniach biologicznych, a także jest nieodzownym elementem badań farmakologicznych, mających na celu określenie aktywności związków w odniesieniu do konkretnych zaburzeń.

Do każdej z grup będzie przypisanych po 10 zwierząt. Taka liczebność pozwala na osiągnięcie znamienności statystycznej.

Nie przewidywane jest ponowne wykorzystanie zwierząt.

## 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: *DOI*, *2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine*, *depression*, *mGlu<sub>2</sub>*, *mGlu<sub>3</sub>* lub *5-HT<sub>2A</sub>*. Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że nie prowadzono badań z użyciem DOI w testach charakteryzujących działanie przeciwdepresyjne badanych związków oraz interakcji z ligandami receptorów mGlu grupy drugiej.

Należy również podkreślić, że w przeprowadzanym projekcie niezastąpiona jest rola zwierząt gdyż ocenie poddawany jest wpływ wybranego związku na zachowanie. Liczba zwierząt biorących udział w eksperymencie jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych. Proponowane testy behawioralne są procedurami umiarkowanej dotkliwości, a także są powszechnie stosowane w badaniach depresji.

---

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