

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projekt „**Badanie rozwoju tolerancji na efekt przeciwbólowy nowych modelowych związków hybrydowych (agonista opioidowy i antagonist systemu/receptora probólowego)**”

2. Czas trwania projektu: **2 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **hybrydy dwufunkcyjne, leki opioidowe, neuropatia, tolerancja**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **Badania podstawowe**

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.

Leki opioidowe powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, takie jak morfina, nie tylko wykazują zmniejszoną skuteczność przeciwbólową w neuropatii – typie bólu przewlekłego wynikającego z uszkodzenia tkanki nerwowej - ale też wywołują szereg objawów niepożądanych wpływających negatywnie na jakość życia pacjenta, w tym sedację i zaparcia. Ponadto w powtarzanych podaniach leków opioidowych rozwija się tolerancja na ich efekt przeciwbólowy – działanie tych leków słabnie z czasem. Opracowanie nowych leków przeciwbólowych, które wykazywałyby wysoką skuteczność w neuropatii, a zarazem nie wywoływały typowych dla opioidów objawów niepożądanych, jest ważnym zadaniem dla farmakologów. W niniejszym projekcie badamy właściwości nowo zsyntetyzowanych związków hybrydowych, czyli takich, które oprócz wiązania się do receptorów opioidowych mają także farmakoforę (część składową) wiążącą się do receptora wybranego endogennego systemu probólowego. Dotychczasowe badania wykazały, że zmniejszona skuteczność leków opioidowych w neuropatii oraz rozwój tolerancji na ich efekt przeciwbólowy wynika z nadmiernej, patologicznej aktywności endogennych systemów probólowych, które przeciwdziałają analgetycznym właściwościom opioidów. Związki-hybrydy są opracowywane z myślą o jednoczesnym oddziaływaniu na endogenne system przeciwbólowy (opiodowy) i wybrany probólowy, którego aktywność jest obniżana dzięki obecności drugiej (obok opiodowej) farmakofory. Oprócz testów behawioralnych pozwalających na zmierzenie właściwości analgetycznych badanych związków planujemy wykonać testy badające ewentualne badania niepożądane: rozwój tolerancji na efekt przeciwbólowy w powtarzanych podaniach, zaburzenia aktywności motorycznej oraz spowolnienie pasażu jelitowego. Dzięki temu będziemy w stanie określić, czy profil farmakologiczny badanych związków-hybryd jest korzystniejszy z punktu widzenia ewentualnej terapii, zarówno dla lekarza (stosowanie jednego skutecznego związku hybrydowego zamiast kilku leków – łatwiejsze przewidywanie interakcji z innymi przyjmowanymi przez pacjenta lekami) i dla samego pacjenta (mniej objawów niepożądanych).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy Albino Swiss – 850 szt. (ogółem)
Szczury Wistar – 300 szt. (ogółem)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Opis zasad 3R:

Zastąpienie:

Naszym celem jest opracowanie nowych leków do terapii bólu neuropatycznego w oparciu o rozpoznanie zmienionych w patologii procesów molekularnych w transmisji bodźców nocyceptywnych. Te zmiany neuroimmunologiczne są procesem zależnym od czasu, rodzaju uszkodzenia oraz typu bodźca. Nasze badania polegają na opisanu tych zależności i sprawdzeniu jak ich modulacja przez nowe, proponowane substancje będą wpływały na eliminację patologicznych zmian. Takie postawienie pytania wymaga całego organizmu i wszystkich elementów związanych z transmisją nocyceptywną.

Ograniczenie:

Po podaniu związków przeprowadzone zostaną dwa testy: RotaRod po 15 min od podania i tail-flick po 30 min. Dzięki temu redukuje się liczbę zwierząt potrzebną do uzyskania wyników dwóch testów. Szczury poddawane paradygmatowi powtarzanych podań, pozwalającemu ocenić rozwój tolerancji na efekt analgetyczny badanych związków, wykorzystujemy do testu tolerancji krzyżowej, dzięki czemu możliwe jest zredukowanie liczby zwierząt potrzebnych w doświadczeniu. W metodach doświadczalnych zostaną wykorzystane grupy zwierząt z odpowiednią liczebnością wymaganą do analizy testów statystycznych, która została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych.

Udoskonalenie:

Wszystkie wykonywane przez nas testy przeprowadzane są z użyciem specjalistycznej aparatury dostosowanej do gatunku zwierzęcia. Przed każdym testem przeprowadzana jest procedura adaptacji zwierzęcia do otoczenia eksperymentalnego i obecności eksperymentatora.

W zadaniach badawczych 1-6 (test sprawności motorycznej oraz test rozwoju ostrej tolerancji) planujemy wykorzystać myszy, gdyż w paradygmacie pojedynczych podań możliwe są podania nardzeniowe bez implantacji kaniul nardzeniowych. W ten sposób eliminuje się ryzyko wystąpienia powikłań podczas operacji implantacji kaniul. Procedura podań nardzeniowych in vivo jest szybka (trwa ok. 15-30 sekund/zwierzę) i dobrze znoszona przez zwierzęta.

Wykreślenie krzywej rozwoju tolerancji na efekt analgetyczny podawanych związków wymaga zmiany modelu na szczury. Przeprowadzanie powtarzanych podań na myszach według metody Hyldena i Wilcoxa nie jest zalecane ze względu na bliznowacenie tkanki i malejącą skuteczność podań. U szczurów implantowana kaniula pozwala powtarzać podania bez konieczności powtarzanych iniekcji jak to wykonywane jest u myszy.

Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczyć stosowany bodziec do bodźca progowego: w testach nocycepcji stosowany jest bodziec narastający, którego działanie jest natychmiast przerywane przy pierwszej reakcji. W ten sposób ograniczamy dystres zwierząt i nie ekspozujemy ich na bodziec silniejszy niż progowy. W naszych badaniach nie występuje trwałe uszkodzenie organizmu zwierząt.

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