

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Rola mikroRNA w regulacji ekspresji kanałów sodowych w przedklinicznym modelu padaczki lekoopornej”

2. Czas trwania projektu: 2 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): lekooporność, epigenetyka, mikroRNA, kanały sodowe, inhibitory kanałów sodowych

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.

Cel: badania podstawowe (PB3), układ nerwowy

Leczenie padaczki, jednej z najczęstszych chorób neurologicznych, pozostaje nieskuteczne u ponad 30% chorych. Zjawisko lekooporności w padaczce wiąże się nie tylko z pięciokrotnie wyższym ryzykiem śmierci ale także ze znacznym pogorszeniem jakości życia zarówno pacjentów jak i ich rodzin. Celem projektu jest ocena wpływu miRNA na białka budujące kanały sodowe w jednym z najbardziej uznanych modeli padaczki lekoopornej - tzw. kindlingu. Model ten wiernie odzwierciedla zaburzenia obserwowane u człowieka przez co jest rekomendowanym modelem do badania zjawiska lekooporności.

Spodziewane szkody dla zwierząt:

Zwierzęta będą poddawane implantacji elektrody do ciał migdałowych (struktura mózgu) oraz powtarzanym iniekcjom leków przeciwpadaczkowych. Procedury te mogą wiązać się ze stresem i bólem, jednakże podjęte zostaną działania w celu ich zminimalizowania poprzez podawanie środków przeciwbólowych oraz habituację. Stymulacja ciał migdałowych bodźcami elektrycznymi o bardzo małym natężeniu, w wyniku których pojawiają się napady drgawek może wiązać się z pewnym stresem, niemniej nie wiąże się ona z dolegliwościami bólowymi. Po zakończeniu procedury behawioralnej zwierzęta będą uśmiercane a tkanka mózgowa zostanie wykorzystana w celu przeprowadzenia zaplanowanych analiz.

Korzyści dla nauki:

Pomimo ciągłego wprowadzenia do użytku klinicznego nowych leków, lekooporność padaczki pozostaje najważniejszym problem w terapii pacjentów z tym schorzeniem. W związku z tym najistotniejszą, spodziewaną korzyścią dla nauki jest ocena udziału miRNA w zjawisku lekooporności padaczki a w konsekwencji oszacowanie możliwości zastosowania inhibitorów miRNA w jego przełamaniu. Może to wskazać nową drogę w opracowywaniu nowej klasy leków przeciwpadaczkowych, które mogłyby stać się leczeniem ostatniej szansy dla pacjentów z padaczką lekooporną.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W ciągu 2 lat planujemy wykorzystać 108 szczurów WISTAR

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Wszystkie doświadczenia na zwierzętach zostaną przeprowadzone zgodnie z European Community Council Directive (86/609/EEC) oraz zasadą 3R: zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia. Zaplanowana liczba zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zaplanowanych w projekcie celów badawczych.

Przeprowadzenie zaplanowanych badań jest możliwe jedynie przy wykorzystaniu zwierzęcych modeli przedklinicznych. Model rozniecania drgawek jest uznawany za „złoty standard” w modelowaniu padaczki lekoopornej i cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem badaczy od ponad pół wieku. Według bazy PubMed (wyszukiwanie według słów kluczowych „kindling, epilepsy, seizures”), tylko w roku 2019, opublikowano 1967 prac naukowych związanych z tym modelem.

W chwili obecnej, nie jest możliwe przeprowadzenie zaplanowanych badań i uzyskanie odpowiedzi na postawione pytania w ramach innego modelu doświadczalnego, w tym na poziomie funkcjonalnym i komórkowym na innym materiale niż zwierzęta kręgowce.

W związku z tym, że badania dotyczą bezpośrednio funkcji ośrodkowego układu nerwowego, których złożony charakter uzależniony jest od kompleksowego działania sieci neuronalnych, których funkcja nie wynika z sumy działania poszczególnych komórek (neuronów i komórek glejowych i interakcji pomiędzy nimi) wchodzących w jej skład dlatego badania na zwierzętach w warunkach *in vivo* wydają być bezalternatywne. Dodatkowo, przyjęty model badawczy, który wiernie odwzorowuje sytuację kliniczną, w której skuteczność leczenia obniża się z czasem, w trakcie leczenia farmakologicznego.

W niniejszym doświadczeniu zasada udoskonalenia wymagająca zminimalizowania cierpienia zwierząt i utrzymania ich dobrostanu zrealizowana będzie poprzez fakt, że eksperyment przeprowadzą wykwalifikowane osoby, które posiadają minimum kilkuletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami oraz doświadczenie w stosowaniu środków znieczulających i przeciwbólowych. Zostaną podjęte wszystkie możliwe środki aby zminimalizować stres zwierząt oraz zapewnić im odpowiednie warunki życia. Liczebność grup została ustalona przy uwzględnieniu wymogów statystycznych oraz charakteru eksperymentu.

Przeszukano medyczne/naukowe bazy danych (PubMed, Google Scholar, EBSCO, Science Direct) z

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

wykorzystaniem słów kluczowych: drug refractory epilepsy and epigenetics. Wykorzystamy doświadczenie innych badaczy w ograniczeniu dyskomfortu zwierząt.

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.