

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: "Ocena wpływu pośredniej i bezpośredniej modulacji funkcji układu endokannabinoidowego na objawy pozytywne, negatywne i kognitywne schizofrenii z wykorzystaniem myszy jako zwierzęcego modelu doświadczalnego."

2. Czas trwania projektu: 20.02.2020-20.02.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, psychozy, układ endokannabinoidowy, interakcje społeczne, pamięć

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): A. 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.

Schizofrenia jest ciężkim zaburzeniem mentalnym, obejmującej objawy pozytywne (urojeniowo-omamowe), negatywne (deficytowe) oraz kognitywne. Stosowane leki łagodzą pozytywne objawy schizofrenii, a objawy kognitywne i negatywne są regulowane w minimalnym stopniu. Wciąż trwają badania nad poszukiwaniem bardziej efektywnych kierunków farmakoterapii schizofrenii. Duże nadzieje wiązane są z endogennym układem kannabinoidowym (ang. *endocannabinoid system*, ECS). ECS poprzez receptory kannabinoidowe (CB); ich naturalne ligandy: endokannabinoidy [np. 2-arachidynoglicerol (2-AG); anandamid (AEA)], oraz enzymy uczestniczące w degradacji endokannabinoidów, jest zaangażowany w wiele funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN), między innymi w patogenezie schizofrenii.

Celem badań jest: ocena wpływu ECS, zarówno w sposób pośredni, jak i bezpośredni, na pozytywne, negatywne i kognitywne objawy schizofrenii u myszy.

Proponowane doświadczenia mają charakter nowatorski i mają na celu wstępną behawioralną ocenę zaangażowania nowych, słabo przebadanych lub nieprzebadanych dotąd związków, w tym kontekście badań, w przebiegu objawów: pozytywnych, negatywnych i kognitywnych, charakterystycznych dla schizofrenii.

Planuje się wykorzystanie następujących związków, które:

- pośrednio modulują funkcję ECS:

- inhibitorów hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH), rozkładającej AEA: PF 3845, URB 597;
- inhibitorów lipazy monoacyloglicerolu (MAGL), rozkładającej 2-AG: KML 29, JZL 184
- inhibitorów FAAH/MAGL: JZL 195

- związku kannabinoidowego modulującego w sposób bezpośredni/pośredni funkcję układu ECS – kannabidiolu.

Dodatkowo badany wpływ powyższych modulatorów funkcji ECS porównany zostanie z efektami behawioralnymi dwóch atypowych leków p/psychotycznych nowej generacji: olanzapiny i aripiprazolu.

Badania przyczynią się do rozwoju psychofarmakologii w kontekście roli układu ECS we wszystkich typach objawów schizofrenii, a w przyszłości do skuteczniejszej farmakoterapii objawów tej choroby z wykorzystaniem związków modulujących funkcje ECS, zarówno w sposób pośredni i bezpośredni.

Planowane badania mają charakter badań podstawowych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego PB3.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Dla przeprowadzenia doświadczeń zaplanowano użycie **1050** samców myszy domowej, szczepu Swiss (105 grup po 10 myszy).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: PubMed, Scopus, Web of Science (JCR).

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: endocannabinoid system, schizophrenia, social interaction, memory, mice, negative symptoms of schizophrenia, positive symptoms of schizophrenia

Modulacja funkcji ECS stanowi obecnie nową, potencjalną możliwość w leczeniu wielu chorób OUN. Niewiele jednak wiadomo o roli ECS, pośredniej i/lub bezpośredniej, w zwierzęcych modelach schizofrenii, z podziałem na objawy pozytywne, negatywne i kognitywne. Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzono, że dane dotyczące roli pośredniej i bezpośredniej ECS we wszystkich typach objawów schizofrenii są sprzeczne, a prezentowane wyniki zależą od wyboru związku modulującego funkcję ECS, rodzaju testu doświadczalnego, czy warunków doświadczeń. Tak rozbieżne wyniki, skłaniają do podjęcia planowanych w projekcie badań.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

- Poszerzenie wiedzy teoretycznej w zakresie zaangażowania układu endokannabinoidowego we wszystkie typy objawów schizofrenii
- Zastosowanie uzyskanej wiedzy, polegające na opracowaniu nowych strategii farmakoterapii schizofrenii wykorzystujących związki modulujące funkcję pośrednio i bezpośrednio ECS. Być może badane związki modulujące funkcje ECS będą mogły być stosowane samodzielnie, jak i w połączeniu z lekami p/psychotycznymi w skutecznym kontrolowaniu wszystkich typów objawów schizofrenii.

ZASADA 3R

Wszystkie zaplanowane testy na myszach prowadzone będą zgodnie z zasadami 3R, których wykorzystanie zapewnia uzyskanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników, co wyraża się za pośrednictwem poniższych działań:

1.UDOSKONALENIE (REFINEMENT)

W toku niniejszych badań planuje się wykorzystać jednopłciową grupę badawczą (samce), aby uniknąć rywalizacji samców o samicę oraz zmniejszyć ilości zmiennych (takich jak płeć) na możliwy rozrzut otrzymanych

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

wyników.

Proponowana metodyka badawcza została wybrana tak, aby ograniczyć do minimum albo eliminować ból, cierpienie, czy stres myszy.

Podczas trwania doświadczenia zwierzęta będą przebywały pod opieką doświadczonego personelu, w ściśle określonych warunkach laboratoryjnych (temperatury, wilgotności, żywienia, dostępu do wody pitnej)

2.OGRANICZENIE (REDUCTION)

Dla przeprowadzenia doświadczeń zaplanowano użycie grup złożonych z 10 osobników. Jest to najmniejsza liczba zwierząt w grupie, która zapewnia powtarzalność pomiarów, pozwala na uzyskanie wiarygodnych, dających się opracować statystycznie wyników oraz minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie ilości wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zamierzonych efektów, czyli do oceny wpływu związków fenolowych lub terpenów na zachowania depresyjne. Zwierzęta będą testowane tylko raz. Zachodzi też konieczność zastosowania grup kontrolnych doświadczenia i konieczność, jednak w celu ograniczenia liczby zwierząt, zgodnie z zasadami 3R, te grupy kontrolne, które były badane w poprzednich doświadczeniach, nie będą po raz kolejny powtarzane.

3.ZASTĄPIENIE (REPLACEMENT)

Prowadzone badania dotyczą wpływu związków na działanie OUN i niemożliwe jest wykorzystanie kultur tkankowych, hodowli komórkowych lub metod instrumentalnych i zastąpienie nimi zwierząt doświadczalnych, aby otrzymać wiarygodne i spójne wyniki. Wykorzystane do doświadczeń myszy są wiarygodnym modelem doświadczalnym w testach z użyciem środków działających na OUN. Dlatego w celu oceny zaangażowania układu endokannabinoidowego w powstawanie i przebieg objawów psychotycznych, negatywnych i kognitywnych schizofrenii nie można zastosować innej metody, bez udziału zwierząt. Zastosowanie zwierząt w planowanych doświadczeniach pozwoli na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także wzajemne interakcje między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur in vitro, m.in. hodowli tkankowych.

Zwierzęta przebywać będą w odpowiednich warunkach, zgodnych z wytycznymi dla tego typu doświadczeń, a stosowane procedury i czynności wykonywane będą w zgodzie z najlepszymi standardami postępowania, mającymi na celu dobrostan zwierząt, przez osoby wykwalifikowane, posiadające konieczne przeszkolenie i wieloletni staż pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi.

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.