

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Poszukiwanie nowych substancji o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym wśród związków hybrydowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu**

2. Czas trwania projektu **4 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) aktywność przeciwdrgawkowa, aktywność przeciwbólowa, pochodne pirolidyno-2,5-dionu, związki hybrydowe

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.

Celem niniejszego projektu jest otrzymanie serii ok. 100 oryginalnych związków oraz wyselekcjonowanie substancji wysoce aktywnych w trzech zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych, które uważane są za podstawowe testy przedkliniczne identyfikujące kandydatów na nowe, skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Oceniony zostanie także wpływ badanych związków na koordynację ruchową oraz siłę mięśniową u myszy. Aktywność w trzech wspomnianych testach może skutkować ich potencjalną efektywnością w różnych typach padaczki u człowieka - napadach dużych toniczno-klonicznych, napadach nieświadomości oraz padaczce lekoopornej. Struktury związków zostały zaprojektowane jako hybrydy łączące na jednej matrycy fragmenty trzech skutecznych klinicznie leków przeciwpadaczkowych etosuksymidu, lewetyracetamu oraz lakoamidu, posiadających odmienne wskazania terapeutyczne i różny mechanizm działania molekularnego. Założono zatem,

że zabieg ten pozwoli otrzymać związki łączące właściwości farmakologiczne poszczególnych leków tworzących strukturę hybrydową, a więc związki o szerokim spektrum działania przeciwpadaczkowego. Co istotne, hipoteza ta została już częściowo potwierdzona w naszych wcześniejszych badaniach.

Badania farmakologiczne będą składać się z dwóch części, mianowicie badań przesiewowych identyfikujących dany efekt biologiczny oraz poszerzonych, których celem będzie określenie parametrów farmakologicznych dawki efektywnej (ED50) w testach drgawkowych i neurotoksycznej (TD50) w teście obracającego się pręta. Badania te będą prowadzone w schemacie postępowania szeroko publikowanym w piśmiennictwie naukowym dotyczącym poszukiwania nowych leków przeciwpadaczkowych. Z uwagi na ważne miejsce leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu, dodatkowym celem projektu jest zidentyfikowanie wśród najbardziej aktywnych przeciwdrgawkowo substancji związków działających efektywnie w zwierzęcych modelach bólu. W odleglejszej perspektywie wyniki prowadzonych badań mogą zostać wykorzystane do szerokich prac badawczych nad wysoce efektywnymi i dobrze tolerowanymi lekami przeciwpadaczkowymi, których wprowadzenie do leczenia może stanowić istotny postęp w farmakoterapii padaczki (ból neuropatycznego lub migreny), i umożliwi w efekcie ograniczenie kosztów leczenia zarówno dla budżetu jak i pacjentów.

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

Zaplanowane badania będą wykonane na samcach myszy (Krf) CD-1 w liczbie 4200.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

**Planowane badania na zwierzętach będą prowadzone w oparciu o zasadę 3R.**

### **Opis zasad 3R:**

#### **ZASTĄPIENIE**

Zaproponowane testy *in vivo* należą do wysoce selektywnych i skutecznych przesiewowych metod

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

służących do określenia własności przeciwdrgawkowych i przeciwbólowych nowo zsyntetyzowanych związków na a celowość ich zastosowania ma swoje uzasadnienie w literaturze naukowej, niezwykle szeroko przedstawionej w wielu naukowych bazach danych. Metodyka tych doświadczeń jednoznacznie wskazuje na gatunek zwierząt wykorzystywany do prawidłowego wykonania doświadczenia i uzyskania wiarygodnego wyniku. Myszy są najbardziej właściwym gatunkiem do wykonania zaplanowanych doświadczeń, nie jest więc możliwe zastąpienie badań na modelach *in vivo* innymi, które nie wymagałyby udziału zwierząt.

## OGRANICZENIE

Do badań wykorzystana będzie najmniejsza możliwa liczba zwierząt, niezbędna do późniejszej weryfikacji obliczeń statystycznych i otrzymania wiarygodnych wyników zgodnie z metodyką szeroko opisywaną w piśmiennictwie naukowym. W miarę możliwości będzie się dążyć do ograniczania liczby zwierząt używanych w zaplanowanej procedurze np. w przypadku braku istotnej aktywności farmakologicznej nie będzie badane działanie niższych dawek, co spowoduje ograniczenie liczby zwierząt użytych w badaniach.

## UDOSKONALENIE

Planowane testy trwają od kilku sekund do maksymalnie 30 minut. Wszystkie badania zostaną przeprowadzone przez doświadczonych eksperymentatorów w sposób humanitarny, aby zadawać zwierzętom jak najmniej cierpienia. Każdy z pracowników wykonujących badania jest zaznajomiony z aktualnie obowiązującymi przepisami dotyczącymi zwierząt doświadczalnych. Przy wykonywaniu badań behawioralnych będzie się postępować zgodnie z przyjętą metodyką testów, z wykorzystaniem sprzętu wysokiej klasy. Ponadto, zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby na ile to możliwe ograniczyć ból, cierpienie i dystres.