

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Zastosowanie spektroskopii magnetyczno – rezonansowej w celu detekcji zmian wywołanych podaniem neuromodulatorów w modelu schizofrenii u szczura.

2. Czas trwania projektu: 01.08.2016 – 01.08.2017r.

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, spektroskopia magnetyczno-rezonansowa, M4, mGlu2, GABA_B

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 behawioralne na zwierzętach wykazują, że modulacja układu glutamatergicznego, GABA-ergicznego czy cholinergicznego przejawia działanie antypsychotyczne (Wierońska et al., 2016, 2015; Conn et al., 2009), dlatego też celem niniejszego doświadczenia jest nieinwazyjne określenie wpływu takiej modulacji na poziom neurotransmiterów i metabolitów w korze przedczołowej oraz w prążkowiu za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Do modulacji ww. układów, zostaną wykorzystane pozytywne allosteryczne modulatory receptorów mGlu2 (LY487379), GABAB (GS39783) oraz M4 (VU152100). Podczas badań sprawdzany będzie również wpływ interakcji układu cholinergicznego z układem GABA-ergicznym lub glutamatergicznym na poziom neurotransmiterów i metabolitów w ww. strukturach. Interakcje zostaną zbadane poprzez łączne podania podprogowych

dawek pozytywnych allosterycznych modulatorów receptorów muskarynowych (M4) i receptorów GABAB lub mGlu2.

Niniejsze doświadczenie przyczyni się do zrozumienia podstaw antypsychotycznego działania badanych związków oraz odkrycia zależności pomiędzy różnymi układami neurotransmiterów w mózgu, co może wpłynąć na dalszy rozwój terapii schizofrenii. Zastosowana metoda pomiarów nie wywiera negatywnego wpływu na zwierzęta, jest metodą bezbolesną i nieinwazyjną.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 100 szczurów Wistar. Gatunek ten jest jednym z najpowszechniej używanych gatunków w badaniach neurobiologicznych. Do każdej z grup będzie maksymalnie przypisanych po 10 zwierząt.

Niemniej jednak podane liczebności są maksymalnymi przewidywanymi liczebnościami zwierząt biorących udział w eksperymencie. Zastosowanie pomiarów przed podaniem związku (pomiar kontrolny) i po podaniu (pomiar eksperymentalny) pozwala na zmniejszenie liczebności zwierząt w grupie, wraz z zachowaniem rzetelności statystycznej, ponieważ każde zwierzę stanowi dla siebie grupę kontrolną. Minimalna liczba zwierząt w każdej grupie to 5 osobników.

Nie jest przewidywane ponowne wykorzystanie zwierząt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus, wykorzystując słowa kluczowe: schizofrenia; nuclear magnetic resonance spectroscopy; GABA, glutamate lub acetylcholine. Nagromadzone dane wskazują na podniesiony poziom glutaminianu i GABA u pacjentów ze schizofrenią. Jednakże brak jest danych eksperymentalnych dotyczących wpływu pozytywnych allosterycznych modulatorów receptorów dla glutaminianu, GABA lub acetylcholine na

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

poziom ww. neuroprzekaźników w mózgu, pomimo wykazanego w testach behawioralnych potencjalnego antypsychotycznego działania tychże ligandów. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na określenie jak badane związki (VU152100, GS3978, LY487379) wpływają na poziom neurotransmiterów i metabolitów w wybranych strukturach, co może wyjaśnić ich antypsychotyczne działanie na poziomie molekularnym. Niniejsze badania zostały zaplanowane w ramach poszukiwań alternatywnych i nieinwazyjnych (w porównaniu do obecnie stosowanej mikrodializy) metod oznaczania poziomu neurotransmiterów i metabolitów w mózgu zwierząt in vivo. Dodatkowo, dzięki zastosowaniu podwójnych pomiarów (pomiar kontrolny i pomiar eksperymentalny) przeprowadzanych na pojedynczym osobniku, istnieje możliwość redukcji liczby zwierząt biorących udział w doświadczeniu o połowę, ponieważ każde zwierzę stanowić będzie dla siebie grupę kontrolną.