

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projekt „Receptory H₃/H₄ histaminowe jako atrakcyjny cel poszukiwań substancji biologicznie aktywnych”

Czas trwania projektu: **planowany czas badań maksymalnie 3 lata**

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **receptory histaminowe H₃, pamięć, ból, analgezja**

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

Celem niniejszego projektu jest ocena wpływu nowych ligandów receptorów histaminowych H₃ na funkcje kognitywne u zwierząt, ocena ich aktywności przeciwbólowej oraz ocena ich dodatkowych właściwości, które mogą mieć istotne znaczenie dla kompleksowego określenia i zrozumienia profilu działania tych substancji. W ośrodkowym układzie nerwowym histamina zaangażowana jest w regulację wielu procesów poprzez aktywację receptorów należących do grupy receptorów związanych z białkiem G (receptory H₁, H₂, H₃ oraz H₄). Receptor histaminowy H₃ wykazuje funkcje zarówno auto jak i heteroreceptora modulując uwalnianie histaminy oraz innych neuroprzekaźników związanych z funkcjami kognitywnymi (np. acetylocholina) oraz transmisją bodźców bólowych (np. serotonina, noradrenalina). Antagoniści i/lub odwrótni agoniści receptorów histaminowych H₃ są obecnie badani w kierunku ich klinicznego zastosowania w farmakoterapii zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHA), choroby Alzheimer, schizofrenii oraz innych zaburzeń związanych z zaburzeniami funkcji kognitywnych, jak również w terapii narkolepsji i zaburzeń cyklu sen-czuwanie.

Badane związki zostały wyselekcjonowane z większej grupy zsyntetyzowanych związków chemicznych na podstawie badań in vitro. Substancje te cechują się wysokim powinowactwem do receptorów H₃ (K_i 18 – 27 nM), co wskazuje na zasadność dalszego ich badania w testach in vivo. Proponowane we wniosku testy są podstawowymi i jednymi z najczęściej stosowanych metod w badaniach nad aktywnością prokognitywną i przeciwbólową nowych substancji chemicznych. Wybrane testy uzupełniają się wzajemnie prowadząc do uzyskania kompleksowych informacji na temat profilu aktywności farmakologicznej badanych struktur. Być może uzyskane wyniki pozwolą wyselekcjonować najaktywniejsze i najbezpieczniejsze ze związków, które zostaną przekazane do dalszych badań, w tym badań klinicznych. Proponowane testy będą mieć więc nie tylko czysto naukowy, poznawczy charakter, ale także charakter użyteczny, co w przypadku badań nad lekami o działaniu prokognitywnym ma szczególne znaczenie w świetle ciągłych doniesień o wzrastającej średniej wieku populacji ludzkiej na całym świecie.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Myszy Krf: CD-1 - 1030 osobników (samce); Myszy C57BL/6J - 220 osobników (samce); Szczury

Wistar Krf: (WI) WU - 240 osobników (samce)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Opis zasad 3R:

ZASTĄPIENIE

Celem projektu jest zbadanie działania prokognitywnego i przeciwbólowego nowych ligandów receptora H₃ histaminowego. Takie postawienie pytania badawczego wymaga całego organizmu i wszystkich elementów związanych z powstawaniem śladów pamięciowych i z transmisją nocycyptywną. Złożoność procesów kognitywnych (powstawania, utrwalania i odtwarzania szlaków pamięciowych) oraz procesów transdukcji, transmisji, modulacji i percepcji bólu powoduje, że na tym etapie oceny aktywności nowych ligandów receptorów H₃ nie ma metod *in vitro*, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić ich aktywność w odpowiednim kierunku. Ocena taka możliwa jest jedynie z wykorzystaniem całego, żywego organizmu. Wszystkie możliwe do wykonania testy *in vitro* (ocena powinowactwa i aktywności wewnętrznej w stosunku do receptorów H₃) zostały już wykonane dla związków zakwalifikowanych do badań *in vivo*.

OGRANICZENIE

Liczbę zwierząt w badanych grupach doświadczalnych zredukowano do minimum nie naruszając wymogów statystyki. Grupy kontrolne będą odpowiadać pod względem liczebności grupom doświadczalnym ponieważ do nich są porównywane wszystkie pozostałe grupy badane. Zbyt mała liczebność grup kontrolnych nie zapewniłaby odpowiedniej jakości obliczeń statystycznych. Liczbę zwierząt konieczną do przeprowadzenia eksperymentów (n=8-10/grupę) ustalono na podstawie literatury opisującej doświadczenia oraz wcześniejszych doświadczeń eksperymentatorów i jest ona niezbędna do prawidłowego wykonania szacunków statystycznych np. jednoczynnikowej analizy wariancji (one-way ANOVA). W wybranych procedurach istnieje konieczność zastosowania więcej niż jednej grupy kontrolnej. W badaniach behawioralnych jest to postępowanie standardowe i ma na celu wyeliminowanie możliwe największej liczby zmiennych, które mogą wpływać na ocenę otrzymanych wyników.

UDOSKONALENIE

W naszych badaniach nie występuje trwałe uszkodzenie organizmu zwierząt, a badania prowadzimy najdłużej do 7 dnia. W badaniach biorą udział jedynie doświadczeni eksperymentatorzy. 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.

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