

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola receptora TRPC6 w przeciwdepresyjnym działaniu hyperforyny u myszy.
2. Czas trwania projektu: 8 miesięcy
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) hyperforyna, TRPC6, depresja, STO-609, Octan Lariksylu
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.

Celem planowanych badań jest ocena roli receptorów TRPC6 oraz czynnika BDNF w przeciwdepresyjnej aktywności hyperforyny oraz ocena znaczenia tych czynników we wzmocnieniu przeciwdepresyjnych efektów AZD6765 przez hyperforynę. Ze względu na fakt, że związki blokujące receptory TRPC6 oraz kinazę CaMKK nie penetrują przez barierę krew mózg (octan lariksylu i STO-609 odpowiednio) muszą zostać podane bezpośrednio do mózgu. W celu zmniejszenia cierpienia zwierząt wszystkie zabiegi operacyjne zostaną przeprowadzone w pełnym znieczuleniu ogólnym, a po operacji zwierzęta będą otrzymywać środek przeciwbólowy. Po operacji zwierzęta odbędą trwający 7 dni okres rekonwalescencji. Po tym czasie zostanie wykonany test zawieszenia za ogon.

Zaplanowane badania pozwolą odpowiedzieć na pytanie czy mechanizm przeciwdepresyjny hyperforyny jest zależny od receptorów TRPC6. Jak dotąd w literaturze przedmiotu nie odnotowano związków o przeciwdepresyjnych właściwościach, które byłyby pozytywnym modulatorem receptora TRPC6. Nie wykazano także, żeby związki pobudzające ten receptor pozytywnie wpływałyby na przeciwdepresyjną aktywność antagonistów NMDA – atypowych leków przeciwdepresyjnych. Wyniki zaplanowanych badań mogą stać się przyczynkiem do opracowania nowych leków przeciwdepresyjnych – modulatorów receptorów TRPC6 zarówno w mono jak i politerapii.

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

240 zwierząt – myszy CB57BL/6J (144 samce, 96 samice)
---

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

Przy przygotowaniu bieżącego projektu została przeszukana baza PUBMED. Przeszukiwano bazę używając następujących słów kluczy: hyperforin, depression, TRPC6, STO-609, larixyl acetate. Na obecną chwilę nie znaleziono danych, które pozwalałyby wyjaśnić, które molekularne mechanizmy stoją za przeciwdepresyjnym działaniem hyperforyny. Tym samym nie jest wiadomo czy w przeciwdepresyjny mechanizm działania hyperforyny zaangażowane są receptory TRPC6 i TrkB (BDNF). Równocześnie brak jest informacji wyjaśniających dlaczego hyperforyna wydłuża przeciwdepresyjne efekty AZD6765. Warto jednakże nadmienić, że informacje znajdujące się w literaturze przedmiotu oraz uprzednio wykonane przez nas badania pozwalają sformułować roboczą hipotezę, która mówi o możliwym zaangażowaniu receptorów TRPC6 w przeciwdepresyjne efekty hyperforyny. Co więcej, dane te pozwalają rozszerzyć zakres stawianej hipotezy także na efekty synergistyczne hyperforyny w stosunku do AZD6765.

W celu weryfikacji przedstawionej powyżej hipotezy zaplanowano podanie myszom antagonisty receptora TRPC6 (octan lariksylu) w celu zahamowania jego funkcji. Planuje się również podanie inhibitora kinazy CaMKK, która jest głównym białkiem efektorowym TRPC6. Ten eksperyment wyjaśni czy pobudzenie tego receptora oraz aktywacja kinazy CaMKK odgrywa istotną rolę w synergistycznym przeciwdepresyjnym działaniu hyperforyny i AZD6765. Ze względu na fakt, że związki blokujące funkcje receptora TRPC6 nie są związkami przekraczającymi barierę krew mózg ich podanie wymaga przeprowadzenia operacji chirurgicznych i podania ich bezpośrednio do mózgu. Zaplanowane badania będą kontynuacją eksperymentów prowadzonych w naszym laboratorium. Tym samym zamiana gatunku zwierząt na inny nie jest możliwa, ponieważ otrzymane wyniki mogłyby nie być spójne z uprzednio uzyskanymi rezultatami. Ponadto zmiana gatunku zwierząt wymagałaby od eksperymentatorów przemyślenia stosowanych procedur i ich adekwatnej modyfikacji do nowego gatunku, co pociągałoby zwiększenie liczby wymaganych zwierząt.

Każda grupa badawcza będzie składać się z 8 zwierząt w przypadku samców oraz 12 w przypadku samic. Jest to najmniejsza liczba zwierząt, która pozwala należycie oszacować efekty behawioralne po podaniu badanych związków. W przypadku samic istotne jest uzyskanie odpowiedniej jednorodnej pod względem fazy cyklu grupy eksperymentalnej. W trakcie przeprowadzania eksperymentu planuje się dokładne obserwowanie zachowania zwierząt w celu wyeliminowania cech dystresu. W celu zmniejszenia bólu związanego z implantacją kaniul zwierzęta będą otrzymywać metacam w dawce 0.05mg/kg podskórnie przez 3 dni począwszy od dnia operacji.

---

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