

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Określenie przeciwbólowego działania nowosynetyzowanych agonistów receptora 5-HT7 u zwierząt kontrolnych i w modelach bólu neuropatycznego u samców i samic myszy”

2. Czas trwania projektu: 4.5 roku

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): neuropatia, receptory 5-HT7, ból neuropatyczny

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.

Ból neuropatyczny jest typem bólu przewlekłego, który ze względu na odmienność w stosunku do trwającego krótko bólu ostrego uważany jest za odrębną jednostkę chorobową. Pomimo licznych badań zarówno klinicznych jak i doświadczalnych, mechanizm powstawania i utrzymywania się bólu neuropatycznego u ludzi i zwierząt wciąż nie jest dokładnie poznany. Ból neuropatyczny powstaje w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, nowotworów, cukrzycy, stwardnienia rozsianego, niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego czy zawału mózgu. Charakterystyczne symptomy bólu neuropatycznego to hiperalgezia, czyli wzrost wrażliwości na bodźce bólowe oraz alodynia, czyli nadwrażliwość na słabe niebólowe bodźce mechaniczne np. dotyk. Występują one w bólu neuropatycznym zarówno u ludzi, jak i w różnych modelach bólu u zwierząt. Typowe środki przeciwbólowe nie łagodzą rozwijającego się bólu neuropatycznego. Obiecującym celem terapeutycznym jest układ serotoninerгіczny, na który oddziałują inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI), będące lekami pierwszego rzutu w leczeniu bólu przewlekłego. Mechanizm działania antydepresantów w bólu związany jest z zahamowaniem wychwyty monoamin ze szczeliny

synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces bólu na poziomie rdzenia kręgowego i aktywację endogennych układów antynocyceptywnych. Jednak nie istnieje obecnie żaden lek przeciwbólowy wpływający bezpośrednio na aktywację receptora serotoninowego 5-HT₇. Wyniki uzyskane w ramach projektu mogą stworzyć eksperymentalne podstawy do rozwoju bardziej selektywnej i skutecznej terapii bólu neuropatycznego opartego na modulacji receptorów 5-HT₇. Badania będą prowadzone w zwierzęcych modelach bólu o różnej etiologii (neuropatia cukrzycowa, ból neuropatyczny wywołany uszkodzeniem nerwów obwodowych) a także u samców i samic w celu określenia ewentualnych różnic w efektach przeciwbólowych badanych substancji. Celem badań będzie określenie udziału receptorów 5-HT₇ w terapii bólu neuropatycznego oraz określenie potencjału analgetycznego nowosyntetyzowanych agonistów tego receptora, które mogą w przyszłości stać się elementem terapii bólu przewlekłego. Obecny projekt ma za zadanie poszukiwanie nowych strategii leczenia i poznania mechanizmów bólu neuropatycznego co stanowi istotny problem zarówno naukowy, jak i kliniczny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa – 4860 szt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

ZASTĄPIENIE

Zastąpienie zwierząt laboratoryjnych w niniejszym doświadczeniu jakąkolwiek metodą *in vitro* lub symulacją komputerową jest niemożliwe; nie ma bowiem możliwości odwzorowania skomplikowanych, patofizjologicznych mechanizmów zachodzących w obrębie układu nerwowego w sytuacji uszkodzenia nerwu, jakie występują u żywego osobnika, na hodowlach komórkowych lub modelach izolowanych, perfundowanych organów. W badaniach zostaną przeprowadzone procedury określające wpływ nowych substancji na modyfikację mechanizmów molekularnych z wykorzystaniem zwierząt kontrolnych oraz zwierzęcych modeli bólu neuropatycznego (model CCI i STZ). Takie postawienie pytania wymaga całego organizmu i wszystkich elementów związanych z transmisją nocyceptywną. Doświadczenia będą prowadzone u obu płci w celu określenia ewentualnych różnic w efektach przeciwbólowych badanych substancji. Stąd, jedyną możliwością uzyskania wiarygodnych wyników w doświadczeniu jest użycie zwierząt laboratoryjnych a wieloletnie doświadczenie z zastosowaniem myszy domowych szczepu CD1 IGS (Albino Swiss) umożliwia odwzorowanie naturalnej zmienności w populacji ludzkiej.

OGRANICZENIE

W metodach doświadczalnych zostaną wykorzystane grupy zwierząt z odpowiednią liczebnością wymaganą do analizy testów statystycznych, która została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych i potwierdzoną naszymi wieloletnimi doświadczeniami i piśmiennictwem. Zastosowany model badawczy został odpowiednio dobrany. Zapewnia to powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie liczby wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Na ograniczenie liczby wykorzystanych

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

zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: zrównoważone środowisko; stabilna pasza; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci; równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

UDOSKONALENIE

W przypadku modelu CCI zostanie zastosowane jednostronne luźne podwiązanie nerwu kulszowego u myszy prowadzące do rozwoju objawów neuropatii, która jednak nie jest procesem długotrwałym i po upływie ok 18 dni prowadzi do stopniowego powrotu funkcji motorycznych. W badaniach nie występuje trwałe uszkodzenie organizmu zwierząt, a doświadczenia zostaną przeprowadzone najdłużej do 28 dnia.

W przypadku modelu cukrzycowego, zostaną wykonane badania do dnia 7 po podaniu streptozotocyny, czyli wszystkie badania zostaną przeprowadzone w fazie rozwoju neuropatii, a nie tak jak często są prowadzone po 3 miesiącach czyli w fazie pełnego rozwoju cukrzycy. Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach są dobrane stosownie do eksperymentów oraz będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Badania wykonywane ze zwierzętami nie będą wymagały zmian metod badawczych, które są prawidłowo dobrane do procedur, pozwolą uzyskać odpowiedź na postawione pytania oraz zostały wybrane tak, aby ograniczyć stosowany bodziec do bodźca progowego, czyli mierzymy reakcję na bodziec narastający co pozwala na reakcje przy pierwszym najsłabszym odczuciu bólu. W ten sposób ograniczamy ból, cierpienie i dystres.

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.