

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu Porównanie wpływu 1MeTIQ i olanzapiny na zaburzenia molekularne wywołane podaniem MK-801 w zwierzęcym modelu schizofrenii.

1.Czas trwania projektu 12 miesięcy

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) schizofrenia; mikrodializa; MK-801; 1MeTIQ; stres oksydacyjny w schizofrenii; procesy zapalne w schizofrenii

3.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) A – 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 planowanego doświadczenia jest określenie wpływu 1MeTIQ na zmiany w poziomach markerów schizofrenii oraz porównanie go do efektów olanzapiny (leku przeciwpsychotycznego). Antagonista receptora NMDA – MK-801 zostanie podany szczurom, aby wywołać symptomy charakterystyczne dla schizofrenii (jako substancja modelowa). Następnie zostanie zmierzone uwalnianie neuroprzekaźników w hipokampie (strukturze zaangażowanej w procesy pamięci i uczenia się, które są poważnie zaburzone w schizofrenii) wykorzystując metodę mikrodializy in vivo.

Mikrodializa jest metodą inwazyjną, jednak dzięki niej możliwe jest określenie bezpośredniego wpływu badanych związków na poziom neuroprzekaźników w określonym przedziale czasowym u żywych, swobodnie poruszających się zwierząt. Do badań ex vivo wykorzystana zostanie tkanka mózgowa

zwierząt, którym wcześniej podane zostaną badane związki. Pobrane zostaną określone struktury mózgu, przygotowane do dalszej analizy (metody PCR, Western Blot itp.).

Według światowej literatury, zaburzenia uwalniania neuroprzekaźników, wzrost stresu oksydacyjnego oraz czynników pro-zapalnych są obserwowane w schizofrenii. Przeprowadzenie wspomnianych badań umożliwi określenie potencjalnego terapeutycznego działania 1MeTIQ, a tym samym przyczyni się do rozwoju wiedzy nt. patofizjologii schizofrenii oraz potencjalnych metod jej leczenia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur wędrowny, 160 sztuk

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas planowania eksperymentu, zapoznano się z aktualną, światową literaturą na temat planowanych metod oraz sposobu pomiarów wspomnianych wyżej związków. Na podstawie prac naukowych stwierdzono, że 1MeTIQ nie został zbadany w testach *ex vivo* pod kątem zmian molekularnych występujących w zwierzęcym modelu schizofrenii (stres oksydacyjny, czynniki pro-zapalne, czynniki troficzne). Brakuje również danych nt. poziomu neuroprzekaźników uwalnianych *in vivo* w hipokampie szczura w modelu choroby. Zarówno stres oksydacyjny, cytokiny pro-zapalne, jak i poziom czynników troficznych stanowi element patofizjologii schizofrenii, a 1MeTIQ nigdy nie był badany jako potencjalny lek w tym kierunku. Przeprowadzenie tak kompleksowych badań może dostarczyć nowych informacji nt. zmian zachodzących w strukturach mózgu, których funkcjonowanie jest zaburzone w przebiegu choroby.

Zasada zastąpienia (replacement):

Zasada zastąpienia jest realizowana poprzez wybranie do eksperymentu szczurów, których mechanizmy układu nerwowego działają z wysokim podobieństwem do układu nerwowego człowieka. Szczury są

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

jednym z najczęściej wykorzystywanych gatunków w tego typu badaniach przedklinicznych. Planowanych badań nie można przeprowadzić na liniach komórkowych, m. in. ze względu na pomiar uwalniania neuroprzekaźników *in vivo*, w określonym przedziale czasowym.

Zasada ograniczenia (reduction):

Liczba zwierząt w grupach została oszacowana tak, aby uzyskać wiarygodne, powtarzalne wyniki, uwzględniając zminimalizowanie błędu statystycznego. Jednocześnie jest to minimalna liczba zwierząt, która zapewni ograniczenie zmienności w obrębie danej grupy. Dodatkowo, konieczne jest wprowadzenie grup kontrolnych, które zapobiegają mylnej interpretacji wyników uzyskanych z grup eksperymentalnych (czyli tych, którym zostaje podany więcej niż jeden związek). Liczba zwierząt w badaniach *ex vivo* podyktowana jest ilością czynników, które zostaną zanalizowane oraz ilością metod zastosowanych do analizy - tak, aby maksymalnie wykorzystać pobraną tkankę i zbadać jak najwięcej możliwych czynników.

Zasada udoskonalenia (refinement):

W badaniu planowane jest wykorzystanie osobników jednej płci – samców, tak, aby zminimalizować wpływ np. cyklu hormonalnego na badane czynniki i ograniczyć zmienność w grupach. Metodyka została zaplanowana w taki sposób, aby maksymalnie ograniczyć ból i stres zwierząt. Badania *in vivo* metodą mikrodializy stanowią doskonałe uzupełnienie testów molekularnych *ex vivo*, gdyż pozwalają przyżyciowo obserwować zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników do przestrzeni pozakomórkowej w czasie rzeczywistym w określonej strukturze (hipokamp) po podaniu badanych związków farmakologicznych. Nasze wcześniejsze doświadczenia wykazały, że 1MeTIQ jest bezpieczny, dobrze tolerowany przez zwierzęta i nie ma żadnych skutków ubocznych. Eksperymenty zostaną przeprowadzone przez doświadczonych w powyższych metodach pracowników, a zwierzęta będą przebywały w ściśle określonych, komfortowych warunkach laboratoryjnych (odpowiednia temperatura, wilgotność, dostęp do wody i pożywienia), które codziennie są sprawdzane przez wykwalifikowany personel.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

X TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE