

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Wpływ memantyny na produkcję metabolitu tryptofanu, kwasu kynureninowego, w ośrodkowym układzie nerwowym w modelu szczurzym

2.Czas trwania projektu: 15.07.2019 – 15.07.2021

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): KYNA, memantyna, OUN, układ glutaminianergiczny

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.

Prawidłowe funkcjonowanie mózgu zależy od wymiany informacji między neuronami m.in. poprzez uwalnianie substancji takich jak aminokwasy pobudzające, np. kwas glutaminowy. Układ aminokwasów pobudzających, nazywany również układem glutaminianergicznym, odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu komórek nerwowych oraz pełni ważne funkcje w procesach uczenia się i zapamiętywania. Nasilone pobudzanie receptorów glutaminianergicznym może uszkadzać komórki nerwowe, co zaobserwowano m.in. w takich chorobach neurodegeneracyjnych jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy płasowica Huntingtona. Kluczowym receptorem układu glutaminergicznego jest receptor dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego. W dostępnej literaturze można odnaleźć wiele doniesień na temat ochronnych właściwości antagonistów tego receptora w procesach neurodegeneracji.

Celem planowanych doświadczeń będzie ocena potencjalnego wpływu memantyny, na powstawanie kwasu kynureninowego w ośrodkowym układzie nerwowym w warunkach *in vivo*. Kwas kynureninowy jest jedyną endogenną substancją blokującą receptory glutaminianergiczne oraz cholinergiczne. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że posiada on właściwości neuroprotektoryjne oraz przeciwdrgawkowe, zaś zaburzenia w jego produkcji są

jednym z czynników patogenetycznych chorób neurodegeneracyjnych. Memantyna to jeden z leków stosowanych w terapii zespołów otępiennych, szczególnie choroby Alzheimera. Jednakże dokładny mechanizm jej działania nie jest do końca poznany. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań w warunkach *in vitro* (hodowle komórek) wykazały, że memantyna zwiększa produkcję kwasu kynureninowego. Celem niniejszego projektu jest ocena czy memantyna wpływa także na produkcję kwasu kynurenino *in vivo*.

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

Doświadczenia przeprowadzone zostaną na dorosłych samcach szczurzych stada Wistar, o początkowej masie ciała 200-220g, powszechnie stosowanych w tego typu badaniach. Zwierzęta będą przetrzymywane w standardowych warunkach laboratoryjnych z wolnym i nieograniczonym dostępem do pożywienia i świeżej wody oraz z zachowaniem naturalnego cyklu dobowego.

Łączna liczba zwierząt użyta w doświadczeniu będzie wynosić 72 osobniki. Zwierzęta zostaną podzielone na 6 grup doświadczalnych: 3 grupy kontrolne (CTR) oraz 3 grupy badane (MEM). W grupach kontrolnych dootrzewnowo będzie podawany rozpuszczalnik (0.9% NaCl), zaś w grupach badanych memantyna (20mg/kg). Kolejne grupy zwierząt będą dekapitowane odpowiednio po 1 godz., po 24 godz., oraz po 5 dniach podawania memantyny lub rozpuszczalnika. W pobranych strukturach mózgu oznaczone zostaną stężenia następujących substancji: tryptofanu, kwasu kynureninowego, L-kynureniny oraz 3-OH-kynureniny.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Proponowane doświadczenie zostało zaplanowane z uwzględnieniem zasady 3R.

### Zasada zastąpienia:

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że nie ma innej metody badawczej na sprawdzenie wpływu memantyny na ośrodkową produkcję kwasu kynureninowego w warunkach *in vivo* jak podanie jej zwierzętom doświadczalnym. Doświadczenia przeprowadzone zostaną na dorosłych samcach szczurzych stada Wistar, powszechnie stosowanych w tego typu badaniach.

### Zasada ograniczenia:

Liczba zwierząt zaplanowanych do doświadczeń pozwoli na rzetelną analizę statystyczną otrzymanych wyników. Do zbadanie wpływu memantyny na produkcję KYNA w ośrodkowym układzie nerwowym w warunkach *in vivo* w 3 punktach czasowych (1h, 24h, 5d) wraz z grupami kontrolnymi potrzebne są 72 zwierzęta (jedna grupa doświadczalna zwierząt będzie liczyć 12 sztuk).

### Zasada udoskonalenia:

Wykorzystywane zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach odpowiednich dla swojego

gatunku, w klatkach zaopatrzonych w elementy wzbogacające środowisko, co łagodzi objawy stresu (plastikowe domki, rurki tekturowe, materiał gniazdowy). Przed każdym testem zwierzęta będą przechodziły 30-minutowy okres aklimatyzacji do pomieszczeń, w których przeprowadzane są doświadczenia.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

- NIE