

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badania potencjału neuroprotekcynnego wybranych agonistów receptorów Y w modelu przejściowego, ogniskowego udaru niedokrwinnego mózgu u szczura

2. Czas trwania projektu: 08.05.2017 - 30.11.2017

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): niedokrwienie mózgu, testy czynnościowe, stres wolnorodnikowy

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.

Udar niedokrwienno mózgu jest poważnym schorzeniem, często powodującym śmierć lub znaczną i trwałą niepełnosprawność dotkniętych nim osób. Niepełnosprawność poudarowa upośledza funkcjonowanie całego organizmu, pogarsza komfort życia pacjentów i wymaga zaangażowania środków finansowych i osób trzecich. Szacunki epidemiologiczne WHO wykazują duży odsetek zachorowań z tendencją do wzrostu. Mimo intensywnych badań i obiecujących wyników prac doświadczalnych wskazujących na możliwość farmakologicznej ochrony mózgu przed skutkami niedokrwienia nie znaleziono substancji, która byłaby skuteczna u pacjentów. Wyniki uzyskane w naszych doświadczeniach wskazują na potencjalne, szeroko pojęte neuroprotekcynne działanie pochodnych neuropeptydu Y – agonisty receptora Y2 i Y5. W związku z koniecznością zamknięcia

kolejnego etapu tych badań potrzebne jest ich uzupełnienie.

Celem niniejszego projektu jest dalsza ocena potencjału ochronnego specyficznego agonisty receptorów Y2 neuropeptydu Y – NPY 13-36 w doświadczalnym udarze niedokrwiennym z reperfuzją mózgu u szczura na podstawie poprawy stanu neurologicznego (badania behawioralne) oraz określenia poziomu stresu wolnorodnikowego. Dodatkowo zbadany będzie wpływ specyficznego agonisty receptorów Y5 tego neuropeptydu – [cPP1-7,NPY19-23,Ala31,Aib32,Gln34]-hPP na funkcje neurologiczne (behawioralne) oraz poziom markerów stresu wolnorodnikowego w neuronach, astrocytach i naczyniach krwionośnych mózgu u zwierząt zdrowych. Dzięki niniejszym badaniom pojawia się nadzieja na skuteczne leczenie udaru u ludzi w przyszłości.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

(*Rattus norvegicus*,) szczur laboratoryjny Sprague-Dawley – 9 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zgodnie z art. 4 Dyrektywy 2010/63/EU oraz art. 5 ust. 1 Ustawy z dnia 15 stycznia 2105 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych.

W fazie projektowania doświadczenia sprawdzono obecny stan wiedzy w zakresie tematu badawczego opisanego w niniejszym wniosku. Sprawdzono materiały dostępne w następujących bazach danych: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, przy wykorzystaniu następujących słów kluczowych: NPY, agonist of Y2 receptors, Y5 receptors, stroke, rats, MCAO, gait, CatWalk, locomotor activity, open-field, placing test.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Wstępne wyniki badań przeprowadzonych przez nasz zespół pozwalają stwierdzić, że specyficzny agonista receptorów Y2 (NPY13-36) istotnie zmniejsza rozległość poniedokrwiennnej martwicy mózgu oraz zaburzenia chodu w szczurzym modelu ogniskowego niedokrwienia/reperfuzji mózgu (zarówno po jego podaniu w trakcie niedokrwienia jak i po nim). Jednakże niniejsze badania wymagają uzupełnienia. Ponadto – wpływ podania NPY13-36 na procesy stresu oksydacyjno-nitrozacyjnego jest zupełnie niezbadany.

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

W świetle wyników badań własnych oraz literatury dotyczącej wpływu agonistów receptorów w modelach chorób neurologicznych (innych niż udar mózgu) można stwierdzić, że cząsteczka NPY13-36 może mieć istotny potencjał ochronny w udarze niedokrwiennym mózgu.

B. Brak jest danych dotyczących:

Możliwości zastąpienia zwierząt innym materiałem lub metodologią (np. modelami *in vitro* lub *in silico*). Niniejsze doświadczenia kładą nacisk na badania zmian poudarowych obejmujących struktury całego mózgu oraz wybrane typy komórek, a także idących za nimi zmian funkcji neurologicznych – takich jak chód i funkcje czuciowo-ruchowe. Zagadnienia te nie są zbadane w stopniu umożliwiającym zadowalające oszacowanie potencjału neuroprotekcynnego cząsteczki NPY13-36.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku

Określenia potencjału neuroprotekcynnego specyficznego agonisty receptorów Y2 w przejściowym, ogniskowym udarze niedokrwiennym mózgu (wpływ na poniedokrwienne deficyty funkcjonalne). Zbadania wpływu podania NPY13-36 na procesy stresu oksydacyjno-nitrozacyjnego w, komórkach nerwowych, astrocytach oraz mikronaczyniach krwionośnych mózgu.

Lepszego zrozumienia możliwości neuroprotekcji w ogóle.

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy:

Wyniki badań przyczynią się do lepszego zrozumienia potencjału neuroprotekcynnego badanych substancji w modelu udaru niedokrwinnego mózgu – ważnego zagadnienia z punktu widzenia badań podstawowych i potrzeb klinicznych. Uzyskane wyniki zostaną włączone do dotychczasowych i opublikowane w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Uwzględnienie zasady 3R (W. Russel, R. Burch, 1959):

ZASTĄPIENIE

Ze względu na ogromną złożoność mózgu oraz złożoność procesów patofizjologicznych przebiegających w czasie jego niedokrwienia, a także na planowane przeprowadzenie badań behawioralnych – nie jest możliwe zastąpienie proponowanego zwierzęcego modelu ogniskowego niedokrwienia/reperfuzji mózgu modelami alternatywnymi, które byłyby użyteczne do rozwiązania postawionych problemów badawczych.

OGRANICZENIE

Liczba zwierząt planowanych do wykorzystania została obiektywnie oszacowana na podstawie prawidłowości statystycznych z zastosowaniem programu komputerowego. Z oszacowania wynika że wnioskowana liczba zwierząt jest optymalna dla uzyskania wartościowych danych, a tym samym zredukowana do koniecznego minimum.

UDOSKONALENIE

Doświadczenie/procedury zostanie przeprowadzone z uwzględnieniem światowych standardów metodologicznych, przez osoby mające odpowiednie umiejętności i doświadczenie oraz zaznajomione z obowiązującymi przepisami w zakresie eksperymentów na zwierzętach. W trakcie doświadczenia zwierzęta będą miały zapewnione warunki adekwatne do wymagań swojego gatunku a środowisko ich klatek zostanie wzbogacone. Będą one stopniowo przyzwyczajane do eksperymentatora, ponadto liczba osób pracujących z badanymi zwierzętami została zredukowana do minimum. W czasie zabiegów

operacyjnych zwierzęta będą wprowadzane w narkozę, a po nich zostaną im podane środki przeciwbólowe.