

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Ocena interakcji aripiprazolu, atypowego leku antypsychotycznego z wybranymi lekami przeciwdepresyjnymi w szczurzych modelach schizofrenii. Badania behawioralne i biochemiczne.

2. Czas trwania projektu: 36 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów); schizofrenia, substancje modelowe, testy behawioralne

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.

Schizofrenia jest jedną z najbardziej poważnych i przewlekłych chorób psychicznych, której symptomy można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne, negatywne oraz deficyty funkcji poznawczych. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne hamują głównie objawy pozytywne, nie wpływają jednak na objawy negatywne oraz na zaburzone procesy poznawcze. Atypowe leki przeciwpsychotyczne, łagodzą częściowo objawy negatywne oraz w niewielkim stopniu poprawiają zaburzone procesy poznawcze. Nieliczne badania kliniczne i przedkliniczne sugerują, że leki przeciwdepresyjne, szczególnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) dodane do terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi mogą stanowić nową strategię leczenia zarówno objawów negatywnych jak i zaburzonych funkcji kognitywnych.

Podstawowym celem planowanych badań jest sprawdzenie czy podanie niskiej dawki aripiprazolu (ARI), atypowego leku przeciwpsychotycznego o unikalnym profilu receptorowym w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi o różnym profilu farmakologicznym (escitalopram, ESC; mirtazapina,

MIR) spowoduje synergistyczne działanie w odwracaniu deficytów zachowania i pamięci ocenianych w testach behawioralnych oraz w badaniach biochemicznych. Badanie te zostaną przeprowadzone głównie w neuro-rozwojowym szczurzym modelu, w których zmiany typu schizofrenicznego będą indukowane podaniami w okresie wczesnego rozwoju między 5 a 16 dniem życia postnatalnego substancji modelowych; selektywnego inhibitora syntezy glutationu (GSH) butioninosulfoksyminy (BSO), oddzielnie lub w kombinacji, z inhibitorem wychwyty zwrotnego dopaminy (DA) związkiem GBR 12909.

Planowane badania zaliczane są do kategorii badań podstawowych, ukierunkowanych na poszukiwanie bardziej skutecznej terapii zarówno objawów negatywnych jak i zaburzeń kognitywnych schizofrenii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

70 samic ciężarnych w 16-tym dniu ciąży, 628 noworodków (samce) szczura rasy Sprague-Dawley, 88 dorosłych samców rasy Sprague-Dawley

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

ZASTĄPIENIE: Celem projektu jest opracowanie neurorozwojowego modelu schizofrenii z zastosowaniem substancji modelowych takich jak BSO i GBR 12909, a następnie zbadanie w tym modelu interakcji między-lekowych z zastosowaniem atypowego leku przeciwpsychotycznego aripiprazolu i wybranych leków przeciwdepresyjnych (escitalopramu, ESC, mirtazapiny, MIR). Takie zadanie badawcze wymaga wykorzystania całego, żywego organizmu zwierzęcego. Złożoność procesów zachodzących w mózgu powoduje, że nie jest możliwe poszukiwanie powiązań między zmianami zachodzącymi we wczesnym okresie rozwoju postnatalnego a zachowanie typu schizofrenicznego w okresie dorosłości przy zastosowaniu metod *in vitro*. Ocena takich zależności możliwa jest jedynie z wykorzystaniem żywego organizmu o wysokim stopniu organizacji układu nerwowego.

OGRANICZENIE: Liczbę zwierząt w badanych grupach doświadczalnych zredukowano do minimum nie naruszając wymogów statystyki. Należy tu podkreślić, że wszystkie testy behawioralne (interakcji społecznej, rozpoznawania nowego obiektu i wolnego pola) zostaną wykonane na tych samych grupach szczurów. Ponadto od zwierząt biorących udział w badaniach behawioralnych zostaną pobrane tkanki do licznych badań biochemicznych. Grupy kontrolne będą odpowiadać pod względem liczebności grupom doświadczalnym gdyż zbyt mała liczebność grup kontrolnych nie zapewniłaby odpowiedniej jakości obliczeń statystycznych. Liczbę zwierząt konieczną do przeprowadzenia eksperymentów ustalono w oparciu o dane z literatury opisującej tego typu doświadczenia oraz wcześniejszych eksperymentów własnych. Taka liczebność jest niezbędna do prawidłowego wykonania szacunków statystycznych.

UDOSKONALENIE: Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby na ile to możliwe ograniczyć ból, cierpienie i dystres. Ponadto, w badaniach będą brać udział jedynie doświadczeni eksperymetatorzy.

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