

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Badania in vivo wyselekcjonowanych związków wiodących w zwierzęcych modelach funkcji poznawczych i zaburzeń depresyjnych”.
2. Czas trwania projektu07.05.2018 - 07.05.2021.....
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): Choroba Alzheimera, demencja, 5 HT-6
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)B.....

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.

CEL naukowy B: [PT24] (badania translacyjne lub stosowane) Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne u człowieka

Celem projektu jest opracowanie związków łączących ugrupowania mające zdolność oddziaływania z centrum aktywnym acetylo- i butyrylocholinesterazy oraz fragmenty odpowiedzialne za interakcje z receptorami 5-HT₆. Takie związki mają szansę wykazywać nasilone działanie prokognitywne oraz przeciwdziałać behawioralnym i psychologicznym symptomom demencji (BPSD), stanowiąc punkt wyjścia dla poszukiwania nowych leków skutecznych w terapii choroby Alzheimera.

Do badań in vivo zostaną wyselekcjonowane 3 związki o wysokiej, zrównoważonej aktywności względem wybranych celów biologicznych w testach in vitro, odpowiedniej selektywności oraz

korzystnych parametrach farmakokinetycznych. Testowane związki, są to własne syntez, należą do grupy ligandów wielofunkcyjnych łączących aktywność antagonisty receptorów 5-HT₆ i inhibitora cholinesteraz. Związki te zostały poddane szerokiemu panelowi badań in vitro: zdolności do przenikania bariery krew-mózg (bierna dyfuzja), stabilności metabolicznej, potencjalnych interakcji międzylekowych, cytotoksyczności i hepatotoksyczności. Po wstępnym określeniu profilu farmakokinetycznego do badań wybrano drogę podania dootrzewnowego. W badaniach in vivo zostaną przeprowadzone testy oceniające właściwości farmakologiczne związków, przede wszystkim ich skuteczność. Planowane jest przeprowadzenie standardowo prowadzonych w naszym Zakładzie testów in vivo: test otwartego pola, biernego unikania, labiryntu wodnego Morrisa wraz z badaniem zdolności do odwracania zaburzeń kognitywnych i behawioralnych wywołanych skopolaminą oraz test wymuszonego pływania. Po zakończeniu procedur zwierzęta zostaną poddane eutanazji w celu pobrania narządów do oceny makroskopowej. Ocenie zostaną poddane narządy: mózg, wątroba, serce, nerki, płuca pod kątem występowania niespecyficznych odczynów zapalnych i innych zmian makroskopowych. Badane cząsteczki mają w przyszłości, o ile przejdą ten etap badań, być podawane ludziom. Należy wykluczyć prawdopodobne zagrożenia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Planuje się wykorzystanie szczurów wędrownych - samców Wistar (stado niekrewniacze Wistar Crl:WI). Zakład Farmakologii posiada doświadczenie w pracy ze szczurami Wistar.

Z szacunkowych wyliczeń wynika, że liczba zwierząt dla wszystkich planowanych doświadczeń wyniesie: 624.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

-Planowane procedury prowadzone są w sposób umożliwiający wykorzystanie możliwie jak najmniejszej liczby zwierząt poprzez: prowadzenie badań oceniających efektywność jednocześnie dla kilku poziomów dawek/schematów podań, co umożliwia zmniejszenie liczebności poszczególnych grup doświadczalnych przy zachowaniu mocy analizy statystycznej na zakładanym poziomie. Liczba

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

zwierząt została wybrana na podstawie wyliczeń statystycznych i analizy dostępnej literatury, dotyczącej badań z wykorzystaniem szczura jako modelu doświadczalnego. Mniejsza liczba zwierząt nie zapewniłaby uzyskania istotności statystycznej. (zasada ograniczania i doskonalenia)

- Zapewnienie zwierzętom optymalnych warunków bytowych (odpowiednia temperatura i wilgotność pomieszczeń, ściółka bezpyłowa). Zwierzęta mają ze sobą bezpośredni kontakt wizualny (klatki przezroczyste). Zastosowanie drewnianych dodatkowo daje zwierzętom możliwość redukcji stresu i zaspokaja ich potrzeby naturalne. (zasada doskonalenia)

- Liczba zwierząt użytych w badaniach jest ściśle związana z wynikami uzyskanymi w wcześniejszych warunkach badań *in vivo*. Wnioskodawca posiada duże doświadczenie w prowadzeniu podobnych doświadczeń. Procedury nie wymagają zatem etapu walidacji metod behawioralnych, dlatego do tego celu niepotrzebna jest dodatkowa liczba zwierząt. (zasada ograniczania)

- Nie ma jednak możliwości zastosowania zasady Replacement. Nie istnieje możliwość zastąpienia zwierząt modelem tkankowym lub komórkowym. W chwili obecnej nie istnieją układy badawcze, które pozwalałyby na uzyskiwanie danych mogących posłużyć jako wsparcie do planowania bezpiecznych badań klinicznych, co narzuca konieczność użycia zwierząt jako organizmów modelowych. Zostanie zastosowana minimalna ilość zwierząt, która pozwala uzyskać wiarygodne wyniki. (zasada zastąpienia)

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.