

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Określenie wpływu na masę ciała, profil lipidowy i węglowodanowy oraz ruchliwość spontaniczną i ciśnienie tętnicze krwi nowej pochodnej fluorobenzizoksazolu o działaniu przeciwpsychotycznym”
2. Czas trwania projektu 12 miesięcy
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) masa ciała, sedacja, ciśnienie tętnicze krwi, profil lipidowy, poziom glukozy
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.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne bardzo często indukują przyrost masy ciała oraz zaburzenia metaboliczne, a także sedację i zaburzenia ciśnienia tętniczego krwi. Wiąże się to z ich wpływem na receptory serotoninowe, dopaminowe, histaminowe i muskarynowe, a każdy konkretny lek charakteryzujący się indywidualnym profilem receptorowych wywołuje te działania niepożądane w różnych nasileniu. Dlatego zasadnym jest poszukiwanie nowych skutecznych cząsteczek, które przy zachowanej skuteczności charakteryzowałyby się brakiem wywoływania takich działań niepożądanych.

Wśród nowo-zaprojektowanych związków z grupy pochodnych fluorobenzoizoksazolu wybrano jeden obiecujący związek AK-52, który wykazywał w wstępnych badaniach farmakologicznych znaczącą skuteczność przeciwpsychotyczną. Jego ciekawy profil receptorowy sugeruje, iż związek ten dodatkowo może nie wpływać na masę ciała, ani może nie zaburzać profilu lipidowego i węglowodanowego.

Planuje się przeprowadzenie badań wpływu na masę ciała związku AK-52 przez okres 4 tygodni u szczurów bez zaburzeń metabolicznych spożywających dietę preferencyjną składającą się z produktów którymi zwierzęta lubią się objadać (orzeszki ziemne, mleko kondensowane, ser, czekolada) – model diety zachodniej. Jako związek odniesienia użyta zostanie olanzapina, która u tak karmionych zwierząt wywołuje istotny, szybki wzrost masy ciała oraz zaburzenia metaboliczne. Dodatkowo planuje się określić ilość spożywanych kalorii i wypijanej przez zwierzęta wody, a także ilość tkanki tłuszczowej w otrzewnej po okresie podawania. W pierwszym i ostatnim dniu doświadczenia zwierzętom zostanie zmierzony poziom glukozy, a po okresie podawania (4 tygodnie) także poziom trójglicerydów i cholesterolu. U tych samych zwierząt planuje się oznaczyć wpływ na ruchliwość spontaniczną po pierwszym oraz po 27 podaniu badanego związku (metodą telemetryczną, w celu ograniczenia stresu i ingerencji człowieka), a także wpływ na ciśnienie tętnicze krwi po ostatnim podaniu.

Badania przyczynią się do poszerzenia wiedzy z zakresu medycyny doświadczalnej oraz farmakoterapii eksperymentalnej. Wstępne badania farmakologii bezpieczeństwa są jak najbardziej wskazane i cenne, ponieważ wybrany do badań związek charakteryzuje się zadawalającą, istotną skutecznością przeciwpsychotyczną. Uzyskanie bowiem wyników o wywoływaniu lub braku wywoływania typowych działań niepożądanych da wiedzę, która pozwoli decydować o zasadności prowadzenia dalszych badań dla tego konkretnego związku.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur rasy Wistar, samica, 24 osobniki

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Powyższe testy umożliwiają uzyskanie powtarzalnych wyników, bez większych rozrzutów statystycznych, co przekłada się na stosunkowo niedużą liczbę zwierząt konieczną do użycia w grupach kontrolnych i badanych, dlatego liczba zwierząt w grupach oraz liczba grup są najmniejsze z możliwych z punktu widzenia statystycznej weryfikacji wyników oraz ich wiarygodności.

Procedura jest terminalna.

Opisane metody są najbardziej humanitarne z możliwych do zastosowania i zostały udoskonalone tak, aby ograniczyć ból, cierpienie i stres zwierząt doświadczalnych. Wykorzystywane zwierzęta (szczury) są utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Jednopłciowe grupy badawcze (samice) pozwolą na uniknięcie rywalizacji samców o samice oraz zredukowanie ilości zmiennych (takich jak płeć) na możliwy rozrzut otrzymanych wyników. Zastosowanie właściwej diety; zwierzęta będą karmione certyfikowaną paszą bytową + dodatkowymi produktami o wysokiej jakości spożywczej. Od pierwszego dnia procedury zwierzęta będą przetrzymywane w klatkach o powierzchni 800 cm² i odpowiedniej

wysokości (min 18 cm) po 2 osobniki, na ściółce niepalącej z małą zawartością żywic. Stały kontakt i pomoc ze strony lekarza weterynarii pozwoli na zapewnienie odpowiednich warunków bytowych.

Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów, takich jak we wcześniejszych badaniach z wykorzystaniem postulowanych do wykonania procedur w których grupy badawcze liczyły adekwatną do liczebności wskazanej w przedkładanym wniosku. Zastosowany model badawczy został odpowiednio dobrany. Szczury Wistar Krf:(WI)WU to szczep wsobny. Zapewnia to powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie ilości wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Na ograniczenie ilości wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: stabilna pasza; zrównoważone środowisko; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samice); równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur. Zastosowany sprzęt pomiarowy w teście wpływu na ruchliwość spontaniczną umożliwia jednocześnie wykonywanie oceny działania sedatywnego bez dotykania zwierzęcia w klarkach hodowlanych. Będą to te same zwierzęta co do określenia wpływu na masę ciała i na ciśnienie tętnicze krwi, co pozwala znacznie na zmniejszenie ilości wykorzystanych zwierząt

W celu zweryfikowania hipotezy badawczej nie można zastosować metody w której nie jest konieczne wykorzystanie zwierząt. W badaniach metabolicznych wpływu na masę ciała i profile lipidowy i węglowodanowy nie jest możliwe zastąpienie zwierząt kręgowych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także wzajemne interakcje między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro* m in. hodowle tkankowe.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną¹

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☒ NIE

¹ Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.