

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wpływ chronicznej modulacji wybranych metabotropowych receptorów glutaminianergicznych i receptorów muskarynowych na koordynację ruchową i wydzielanie prolaktyny.

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): schizofrenia, leki antypsychotyczne, prolaktyna, receptory muskarynowe, metabotropowe receptory dla glutaminianu

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.

Przedmiotem badań jest proponowanie potencjalnej terapii antypsychotycznej opartej na jednoczesnym blokowaniu dwóch wybranych receptorów z różnych grup (receptorów metabotropowych dla glutaminianu oraz receptorów muskarynowych) przy zastosowaniu minimalnych, podprogowych dawek ligandów dla tych receptorów. Metabotropowe receptory glutaminianergiczne (mGluR) od dawna proponowane są jako potencjalny punkt uchwytu dla nowych neuroleptyków. Szereg badań przedklinicznych wykazało efekt antypsychotyczny ligandów mGluR, w tym receptora mGlu2, w zwierzęcych modelach schizofrenii. Ligandy tego receptora przeszły już do fazy badań klinicznych, a najnowsze badania wskazują, iż mogą one okazać się skuteczne u pacjentów młodych, bez historii farmakoterapii. Z drugiej strony receptory muskarynowe dla acetylocholino (np. M1, M5), tak jak

mGluR mogą również stanowić alternatywny punkt uchwytu dla leków antypsychotycznych. Obecnie stosowana terapia schizofrenii obarczona jest poważnymi skutkami ubocznymi głównie związanymi z blokadą receptorów D2 w układzie pozapiramidowym i szlaku guzkowo-lejkowym, co związane jest z zaburzeniami motorycznymi i zwiększonym wydzielaniem prolaktyny. Zastosowanie związków o działaniu antypsychotycznym, ale nie posiadających powinowactwa do receptorów dopaminowych, stanowiłoby korzystną metodę leczenia pacjentów schizofrenicznych. Zarówno ligandy receptorów mGlu i muskarynowych stanowią tego typu grupę związków. Co więcej, badania przeprowadzone przez nas i inne grupy wykazują, że pozytywne allosteryczne modulatory (PAM) receptorów mGlu2 (LY487379), M1 (VU0357017) i M5 (VU0234829) posiadają działanie antypsychotyczne, a jednorazowe podanie nieefektywnych dawek PAM mGlu2 i M1 lub M5, działa w sposób addytywny w wybranych testach modulujących objawy schizofrenii. Konieczne jest zatem wskazanie, iż związki te oraz ich kombinacje nie indukują niepożądanych efektów ubocznych typowych dla obecnie stosowanych neuroleptyków.

Klasyfikacja doświadczenia wg Rozporządzenia MNiSW o sprawozdawczości to: badania podstawowe, układ nerwowy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 152 samców myszy ze szczepu CD1.

Do każdej z 19 grup będzie przypisane 8 osobników.

Nie przewidywane jest ponowne wykorzystanie zwierząt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus wykorzystując słowa kluczowe: prolactin, muscarinic receptors, metabotropic glutamate receptors, chronic i/lub

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

schizophrenia. Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że nie prowadzono badań dotyczących wpływu długotrwałych podań pozytywnych allosterycznych modulatorów receptora mGlu2, M1, M5 lub ich kombinacji na koordynację ruchową zwierząt i poziom wydzielanej prolaktyny.

Badania behawioralne i molekularne objęte niniejszym wnioskiem odgrywają szczególną rolę w charakteryzowaniu nowych punktów uchwytu terapii schizofrenii, ponieważ dają możliwość określenia potencjalnych skutków ubocznych działania wymienionych związków i/lub ich kombinacji. Test behawioralny zaplanowany w przebiegu niniejszego projektu jest testem powszechnie stosowanym w celu określania zaburzeń ruchu u zwierząt.

Należy podkreślić, że w przeprowadzanym projekcie niezastąpiona jest rola zwierząt gdyż ocenie poddawany jest wpływ wybranych związków na określone zachowanie, mające w przybliżeniu modelować konkretne efekty uboczne występujące w terapii schizofrenii, czego nie da się wykonać z pominięciem organizmu zwierzęcego. Liczba zwierząt biorących udział w eksperymencie jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych, co poparte jest naszymi poprzednimi badaniami. Proponowany projekt jest procedurą o umiarkowanej dotkliwości ze względu na chroniczne podania związków, niemniej jednak zaplanowany test behawioralny (rotarod) jest czynnością nie powodującą bólu i dystresu u zwierząt.

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.