

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Określenie nowych punktów uchwytu dla terapii bólu neuropatycznego i nasilania działania leków opiodowych w oparciu o zbadanie i modulację zmian w układzie apelinergicznym i chemokinowym”

2. Czas trwania projektu **3 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **apelina, neuropatia, receptor apeliny, badania behawioralne, receptor chemokinowy**

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.

Badania przeprowadzone przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu wykazały, że co piąty Europejczyk cierpi na ból przewlekły, a jednemu na trzech pacjentów stan ten uniemożliwia prowadzenie dotychczasowego i niezależnego stylu życia. Pomimo licznych badań zarówno klinicznych jak i doświadczalnych, mechanizm powstawania i utrzymywania się bólu neuropatycznego u ludzi i zwierząt wciąż nie jest dokładnie poznany. Ból neuropatyczny powstaje w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, nowotworów, cukrzycy, stwardnienia rozsianego, niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego czy zawału mózgu. Uszkodzenie powoduje hiperalgezę, czyli wzrost wrażliwości na bodźce bólowe oraz alodynię, czyli nadwrażliwość na słabe niebólowe bodźce mechaniczne np. dotyk. Rozwijający się ból neuropatyczny nie jest łagodzony przez typowe środki przeciwbólowe, dlatego też staje się często dolegliwością, bez perspektyw na znaczną poprawę. Istnieje potrzeba opracowania metody skutecznego zwalczania bólu neuropatycznego. Istnieją doniesienia mówiące o znaczeniu aktywnych biologicznie białek wytwarzanych przez komórki tkanki tłuszczowej – adipocytokiny modulujących odpowiedź bólową oraz inicjujących stany bólowe. Apelina jest jedną z niedawno odkrytych adipocytokin, a jej działania obejmują funkcjonowanie wielu układów biologicznych. Znaczna ekspresja systemu apelinergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym w miejscach związanych z nocycępcją sugeruje, że być może apelina jest

ważnym modulatorem bólu neuropatycznego a dane literaturowe wskazują również na rolę antagonistów receptora APJ w modulacji bólu neuropatycznego i zapalnego. Celem badań będzie zbadanie wpływu uszkodzenia inicjującego ból neuropatyczny na zmiany w ekspresji apeliny i jej receptora APJ oraz wpływ antagonisty jej receptora na intensywność bólu. Ostatnie badania wskazują również na kluczową rolę chemokin w rozwoju bólu (np. CCR2, CCR5), a także w efektywności opioidowych leków przeciwbólowych. Przeprowadzimy badania z zastosowaniem antagonistów receptorów, dla których badane chemokiny wykazują największe powinowactwo, także w połączeniu z konwencjonalnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi co pozwoli lepiej zrozumieć patomechanizm bólu neuropatycznego. Wynikiem naszych badań będzie stwierdzenie, który z mechanizmów działania substancji/leków modulujących interakcje neuroimmunologiczne mógłby być korzystny w terapii bólu neuropatycznego. Zahamowanie ekspresji czynników pochodzenia immunologicznego, może zwiększyć efektywność leków przeciwbólowych oraz umożliwić stosowanie niższych dawek co pozwoli uniknąć występowania objawów niepożądanych. Dlatego też obecny projekt ma za zadanie poszukiwanie nowych strategii leczenia i poznania mechanizmów bólu neuropatycznego co stanowi istotny problem zarówno naukowy, jak i kliniczny. Schemat doświadczeń będzie realizowany w zadaniach badawczych Nr 1-6 (nr procedur 1-12). Cel procedur planowanych do wykonania w ramach doświadczenia został zakwalifikowany na podstawie rozporządzenia o sprawozdawczości jako badania podstawowe, układ nerwowy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczury rasy Wistar – 468 szt. (ogółem)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Opis zasad 3R:

Opis zasad 3R:

ZASTĄPIENIE

Naszym celem będzie określenie jaką rolę w bólu neuropatycznym odgrywa apelina i jej receptor APJ oraz czy istnieje możliwość wykorzystania jego neuroprotektoryjnych możliwości w celu terapii tego bólu, gdyż istnieją doniesienia o udowodnionym działaniu neuroprotektoryjnym innych adipokinin. Farmakologiczna modulacja systemu apelina/APJ może być jednym ze sposobów na wzmocnienie ścieżki neuroprotektoryjnej jak również może istotnie wpływać na procesy nocyciepcji. Ostatnie badania wskazują również na kluczową rolę chemokin w rozwoju bólu, a także w efektywności opioidowych leków przeciwbólowych. Podania u zwierząt wybranych antagonistów receptora chemokinowego do którego badana chemokina wykazuje największe powinowactwo, także w połączeniu z konwencjonalnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi pozwoli lepiej zrozumieć patomechanizm bólu neuropatycznego. Wynikiem naszych badań będzie stwierdzenie, który z mechanizmów

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

działania substancji/leków modulujących interakcje neuroimmunologiczne mogłyby być korzystny w terapii bólu neuropatycznego. Zahamowanie ekspresji czynników pochodzenia immunologicznego, może zwiększyć efektywność leków przeciwbólowych oraz umożliwić stosowanie niższych dawek co pozwoli uniknąć występowania objawów niepożądanych. Takie postawienie pytania wymaga całego organizmu i wszystkich elementów związanych z transmisją nocycyptywną

OGRANICZENIE

W metodach doświadczalnych zostaną wykorzystane grupy zwierząt z odpowiednią liczebnością wymaganą do analizy testów statystycznych, która została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych. Zastosowany model badawczy został odpowiednio dobrany. Szczury rasy Wistar to szczepy wsobne. Zapewnia to powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie liczby wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność i zwiększające powtarzalność pomiarów takie jak: zrównoważone środowisko; stabilna pasza; jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci; równy okres kwarantanny; ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur.

UDOSKONALENIE

W przypadku modelu CCI zostanie zastosowane jednostronne luźne podwiązanie nerwu kulszowego u szczura prowadzące do rozwoju objawów neuropatii, która jednak nie jest procesem długotrwałym i stopniowo po upływie ok 18 dni prowadzi do powrotu funkcji motorycznych do wartości sprzed operacji. W naszych badaniach nie występuje trwałe uszkodzenie organizmu zwierząt, a badania prowadzimy najdłużej do 7 dnia po podwiązaniu nerwu kulszowego.

Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczyć stosowany bodziec do bodźca progowego, czyli mierzymy reakcję na bodziec narastający co pozwala na reakcje przy pierwszym najniższym odczuciu bólu. W ten sposób ograniczamy ból, cierpienie i dystres.

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.