

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu

Wpływ izopimpineliny, imperatoryny i ksantotoksyny na zachowania depresyjne u samic myszy domowej, stado Swiss

1. Czas trwania projektu: 3 lata

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): *kumaryny, samice, depresja*

2. 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.

Kumaryny są ważną grupą związków pochodzenia naturalnego wykazującą szereg pożądanych aktywności biologicznych, dlatego uważane są za potencjalnie interesujące i wciąż nieodkryte źródło nowych leków. Szereg pochodnych kumaryn od lat stosowany jest w lecznictwie. Przykładem może być: warfaryna - syntetyczny analog dikoumarolu, który jest najpopularniejszym środkiem przeciwzakrzepowym, nowobiocyna - antybiotyk aminokumarowy i (+)-kalanolid A - pochodna tetracyklicznej dipiranokumaryny, przyciągająca uwagę jako potencjalny związek aktywny wobec szczepu HIV-1 opornego na azydodotymidynę. Niezwykle ważne jest działanie fotouczulające furanokumaryn, które znalazło swe zastosowanie w leczeniu bielactwa czy łuszczycy - terapia PUVA (fotochemioterapia). Substancje roślinne bogate w kumaryny, stosowane są w medycynie tradycyjnej na całym świecie, ze względu na ich wielokierunkowe działanie. Na ponad 4000 gatunków około 600

to rośliny stosowane od lat w lecznictwie ludowym. Na uwagę zasługuje działanie kumaryn na ośrodkowy układ nerwowy, co może być kolejnym istotnym obszarem wdrożenia tej grupy związków do lecznictwa. Dane literaturowe sugerują, że kumaryny wykazują działanie prokognitywne i neuroprotektoryjne. Dodatkowo, co potwierdziły również nasze badania, izopimpinelina, imperatoryna i kasantotoksyna należące do grupy furanokumaryn, wykazują w teście wymuszonego pływania (forced swimming test (FST)) działanie przeciwdepresyjne u męskich osobników myszy domowej, stado Swiss (badania pilotażowe). Jednakże, depresja występuje dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto, różnice płciowe mają znaczny wpływ na odpowiedź organizmu na leki antydepresyjne. Planujemy więc ocenić, czy izopimpinelina, imperatoryna i ksantotoksyna wywierają modulujący wpływ na zachowania depresyjne w teście FST oraz czy wpływają na aktywność lokomotoryczną myszy. Badania osobników żeńskich, na które wpływa kilka dodatkowych czynników (np. hormony), mogą stworzyć możliwość indywidualizacji terapii w zależności od płci lub poziomu hormonów. Wyjaśnienie zależności, jaka istnieje pomiędzy płcią a aktywnością badanych związków, może także pomóc w przypadku projektowania cząsteczek nowych leków syntetycznych lub ich modyfikacji.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane samice myszy domowej, stado Swiss. Liczba zwierząt wynosi 320 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed, Scopus oraz Web of Science (JCR).

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:
coumarins, depression, female

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

A. Nagromadzony materiał badawczy, ze względu na brak danych literaturowych, nie pozwala stwierdzić jaki jest wpływ wybranych kumaryn na zachowania depresyjne u samic myszy

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

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

- A. Rozwinięcie wiedzy teoretycznej w zakresie aktywności biologicznej wybranych kumaryn;
B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowywaniu nowych terapii leczenia depresji

ZASADA 3R

1. Udoskonalanie

Zastosowanie jednopłciowej grupy badawczej (samice) pozwoli na uniknięcie rywalizacji samców o samicę oraz zredukowanie ilości zmiennych (takich jak płeć) na wpływ badanych substancji na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednocześnie zastosowane metody badawcze zostały wybrane tak, aby ograniczyć do minimum albo wyeliminować ból, cierpienie i dystres. Zwierzęta w całym okresie doświadczalnym będą przebywały pod opieką doświadczanego personelu, w ściśle określonych warunkach laboratoryjnych (temperatura, wilgotność, żywienie, dostęp do wody pitnej). W celu wzbogacenia środowiska zwierzęta będą miały umieszczane w klatkach bytowych takie elementy, jak: domki, klocki, gryzaki.

2. Ograniczenie

W doświadczeniu zaplanowano użycie 320 samic myszy domowej, stado Swiss. Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celu, czyli oceny działania wybranych kumaryn na zachowania depresyjne. Zaplanowana liczba zapewnia powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie ilości wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum.

Zwierzęta po jednorazowym podaniu ww. związków, użyte w teście aktywności lokomotorycznej o niewielkiej dotkliwości, zostaną użyte ponownie do badania aktywności lokomotorycznej po chronicznym podaniu tych związków.

3. Zastąpienie

W celu zweryfikowania wpływu kumaryn na zachowania depresyjne nie można zastosować metody, bez udziału zwierząt. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także określenie wzajemnych interakcji między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro*, m.in. hodowli tkankowych. Planowane badania należą do grupy badań podstawowych, mających na celu poznanie efektów działania badanych związków, stąd też nie ma możliwości zastąpienia zwierząt metodami alternatywnymi.

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.