

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu

Ocena interakcji rywastygminy - leku procholinergicznego i LMTX - substancji zapobiegającej agregacji białka tau w mysich modelach tauopatii typu alzheimerowskiego i typu otępienia czołowo skroniowego.

2. Czas trwania projektu 1-06-2017 do 31-05-2019 (dwa lata)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): choroby neurozwyrodnieniowe, choroba Alzheimer'a, białko tau, nowe terapie, modele zwierzęce

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.

Celem niniejszego projektu jest ocena interakcji rywastygminy - leku procholinergicznego i LMTX - substancji zapobiegającej agregacji białka tau w mysich modelach tauopatii typu alzheimerowskiego i typu otępienia czołowo skroniowego. LMTX jest kandydatem na potencjalny lek mogący znaleźć zastosowanie w leczeniu zespołów otępiennych cechujących się zaburzeniami białka tau, w tym choroby Alzheimer'a (chA). W badaniach wykazano skuteczność substancji LMTX w zapobieganiu patologicznej agregacji białka tau w mysich modelach tauopatii oraz u pacjentów z zespołami

otępiennymi. Związek LMTX przeszedł pomyślnie badania przedkliniczne i został dopuszczony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do badań klinicznych fazy III. Wykazano w tych badaniach korzystne działanie LMTX u chorych z chorobą Alzheimer’a oraz z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD), znacznie skuteczniejsze niż stosowane obecnie w terapii leki podtrzymujące aktywność acetylocholiny. Niespodziewanie jednak, okazało się, że skuteczność LMTX w łagodzeniu objawów choroby Alzheimer’a jest wysoka tylko wówczas, gdy stosowany jest on jako jedyna podawana chorym substancja (tzw. monoterapia). Jeżeli był przyjmowany przez pacjentów z chA leczonych już lekami procholinergicznymi nie stwierdzono znaczącej poprawy stanu chorych w porównaniu z grupą osób przejmujących jedynie leki procholinergiczne. Może to świadczyć o niekorzystnej interakcji substancji LMTX z lekami podtrzymujące aktywność acetylocholiny, np. donepezilem lub rywastygminą. Wobec otrzymanych rezultatów badań klinicznych FDA zaleciła badanie mechanizmu oddziaływania LMTX na parametry układu cholinergicznego mózgu. Przeprowadzenie planowanych badań może przyczynić się do uzyskania rejestracji LMTX, jako substancji terapeutycznej.

Procedury planowane w doświadczeniu mają niski stopień inwazyjności, podawane substancje nie są szkodliwe, a wręcz działają korzystnie na funkcje układu cholinergicznego, co wraz ze staranną opieką w trakcie doświadczenia nie naruszy znacząco dobrostanu zwierząt.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Gatunek

Myszy szczepu **NMRI**:

- kontrola typu dzikiego – 40 zwierząt
- Linia **L1** – myszy transgeniczne z tauopatią typu choroby Alzheimer’a – 90 zwierząt
- Linia **L66** – myszy transgeniczne z tauopatią typu otępienia czołowo-skroniowego – 90 zwierząt

Razem: 220 zwierząt

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada zastąpienia

W planowanym doświadczeniu wybrane linie myszy stanowią uznane i jedne z niewielu dostępnych modeli chorób neurozwyrodnieniowych typu tauopatii. W celu jednoznacznego wykazania istnienia współbieżnych zmian w metabolizmie białka tau i stanie funkcjonalnym układu cholinergicznego ośrodkowego układu nerwowego zaplanowane użycie dwóch nowych linii myszy transgenicznych, będących zwierzęcymi modelami ludzkich zespołów otępiennych typu alzheimerowskiego (AD; linia L1) i typu otępienia czołowo-skroniowego (FTDP-17; linia L66) jest jedynym merytorycznie poprawnym wyborem. Badanie to zgodne jest także z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), które powstały w wyniku zakończenia testów III fazy klinicznej i są wymagane w dalszej procedurze rejestracji LMTX, jako potencjalnego leku. Ze względu na charakter projektu i jego regulacje prawne, złożoność badanych procesów fizjologicznych, a w szczególności konieczność odniesienia uzyskanych wyników do pacjentów w postępowaniu klinicznym niemożliwym jest wykluczenie oraz zastąpienie zwierząt kręgowych innym materiałem do osiągnięcia celu doświadczenia.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają wykorzystanie liczby zwierząt w pełni zgodnej z regulacjami ICH (International Conference for Harmonisation) wytyczne S6/R1 (Guideline for Good Laboratory Practice) dla testów nieklinicznych.

Zasada udoskonalenia

Do badania *in vivo* wybrany został związek, który w testach *in vitro* działa w niskich stężeniach oraz wykazał działanie zapobiegające agregacji białka tau *in vivo* w modelach mysich oraz u pacjentów z chorobą Alzheimer’a, u których ponadto obniżał upośledzenie funkcji poznawczych i zwiększał samoocenę komfortu codziennego życia. Dodatkowo nie wywoływał on objawów niepożądanych mimo kilkumiesięcznego podawania. Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Objawy przyżyciowe, notowane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, kondycja, zachowanie)

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

będą wykorzystane do monitorowania zdrowia zwierząt podczas eksperymentów i do ewentualnych modyfikacji protokołu doświadczenia.