

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Wpływ zahamowania działania transportera dopaminy na poprawę funkcji poznawczych u szczurów.

2.Czas trwania projektu: 01.12.2020 – 31.12.2022

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): transporter dopaminy, elastyczność poznawcza, uczenie się, proteomika

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.

Dopamina (DA) jest wiązana z procesami uczenia się, pamięci i uwagi. Zaburzenia w równowadze dopaminergicznej są związane z objawami obserwowanymi w wielu chorobach (Parkinsona, schizofrenia, depresja, ADHD) oraz zachodzą z wiekiem, skutkując pogorszeniem funkcji poznawczych. Główny regulator neurotransmisji dopaminergicznej - transporter dopaminy (DAT), odgrywa ważną rolę w kontroli wpływu DA na procesy poznawcze. Leki celowane w DAT (metylofenidat, modafinil) powodują poprawę funkcji poznawczych u chorych lub starszych. Jednakże dotychczasowe leki blokują również transportery noradrenaliny i serotoniny, powodując efekty uboczne, np. wzmożoną impulsywność, agresję. Celem projektu jest ocena wpływu zahamowania

DAT, poprzez zastosowanie związków, będących inhibitorami DAT - CE-123 oraz CE-158, o znacznie wyższej specyficzności do DAT, na procesy poznawcze u zwierząt.

Szczurom będziemy podawać CE-123 lub CE-158 przez 10 dni - przed i w trakcie uczenia się nowego zadania. Po 3 tygodniowej przerwie części zwierząt przed uczeniem się nowego zadania podamy skopolaminę, która w sposób krótkotrwały powoduje zaburzenia funkcji poznawczych, pamięci. Podając zwierzętom jednocześnie dawkę CE-123 lub CE-158 zbadamy, czy związki te zapobiegą osłabieniu funkcji poznawczych. Zastosujemy testy behawioralne oraz zbadamy biochemiczne wskaźniki uczenia się i pamięci - zmiany w poziomie białek w korze przedczołowej mózgu.

Wykorzystane w badaniu szczury zostaną uśmiercone. Najdotkliwszą czynnością będą zastrzyki dootrzewnowe. Leki będą podawane do pyszczka przy użyciu elastycznych wężyków z końcówką zabezpieczającą przed urazami, może to jednak być stresujące.

Uzyskane wyniki mogą w przyszłości przysłużyć się do badań nad nowymi lekami i do próby stworzenia nowych leków, które pomogą w leczeniu chorób wynikających z zaburzenia równowagi dopaminergicznej oraz w poprawie funkcjonowania poznawczego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur wędrowny, Sprague-Dawley (60 zwierząt)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziliśmy istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED. Wykorzystaliśmy słowa kluczowe:

Dopamine, dopamine transporter (DAT), modafinil, cognitive enhancer, Attentional-Set-Shifting-Task, open field, schizophrenia

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzamy że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Transporter dopaminy, będący głównym czynnikiem odpowiedzialnym za regulację poziomu dopaminy w mózgu, może odgrywać rolę w procesach poznawczych takich jak procesy uwagi i elastyczność poznawcza. Leki celowane w DAT, takie jak metylofenidat czy modafinil powodują poprawę funkcji poznawczych u osób chorych lub starszych. Jednakże specyficzność do DAT większości inhibitorów DAT dostępnych dotychczas jest znacznie ograniczona, ponieważ blokują one również transportery noradrenaliny i serotoniny oraz mogą powodować efekty uboczne u osób zdrowych, takie jak m.in. wzmożona impulsywność lub agresja.

B. Brak jest danych dotyczących:

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

wpływu wysoce specyficznego dla DAT inhibitorów CE-123 i CE-158 na poprawę procesów poznawczych, czy też na zmiany białek, gdyż są to nowo-zsyntetyzowane związki. Wiedza na temat wpływu zmian w poziomie DAT na złożone procesy poznawcze, takie jak uczenie się i pamięć oraz na towarzyszące im zmiany w poziomie białek w korze przedczołowej również jest bardzo skąpa, gdyż stosowanie inhibitorów o niższej specyficzności wiąże się z występowaniem efektów ubocznych, a praca na zwierzętach transgenicznych pozbawionych transportera dopaminy wiąże się z kolei z występowaniem mechanizmów kompensacyjnych.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku:

zrozumienia roli transportera dopaminy i układu dopaminergicznego w procesach poznawczych, takich jak uczenie się, pamięć, elastyczność poznawcza, procesy uwagi, oraz w funkcjach społecznych.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

próbie opracowania selektywnych leków, o minimalnym zakresie skutków niepożądanych, wspomagających funkcjonowanie poznawcze u pacjentów cierpiących z powodu chorób wynikających z zaburzenia równowagi dopaminergicznej.

Projekt ma charakter badań podstawowych dotyczących roli układu dopaminergicznego w procesach poznawczych i zakłada użycie żywych zwierząt. Rozważano według zasady „REPLACEMENT” zastąpienie badań na szczurzym i mysim modelu *in vivo* badaniami na kręgowcach niższych lub badaniami *in vitro*. Jednak ze względu na specyfikę i skomplikowany model badawczy związany z funkcjonowaniem poznawczym nie ma możliwości wykorzystania do doświadczeń kręgowców niższych. Pomimo usilnych starań i prac nad stworzeniem uniwersalnego modelu *in vitro* do badania procesów neurobiologicznych nie uzyskano dotychczas modelu, który w pełni obrazowałby dynamiczne zmiany jakie zachodzą w mózgu w warunkach *in vivo*.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie poznawcze istniejącej wiedzy o roli układu dopaminergicznego, a w szczególności transportera dopaminy, w procesach poznawczych. Badania roli transportera dopaminy mogą mieć istotne znaczenie nie tylko dla obszaru nauk podstawowych, ale także nauk medycznych i farmakologii. Wyniki zaprezentowanego projektu mogą wnieść cenny wkład w zrozumienie podstaw chorób i zaburzeń wynikających z zaburzenia równowagi dopaminergicznej, a ich efektem może być próba stworzenia nowej generacji selektywnych leków - inhibitorów DAT, które pomogą w leczeniu pacjentów cierpiących na takie choroby a także w poprawie funkcjonowania poznawczego osób starszych.

Według zasady „REDUCTION” zaprojektowano możliwie najmniej liczne grupy badawcze biorąc pod uwagę ograniczenia metodologiczne oraz zastosowanie metod statystycznych.

Według zasady „REFINEMENT” będzie zminimalizowany dystres i ból u zwierząt doświadczalnych poprzez podawanie przed i po operacji środków przeciwbólowych. Wszystkie procedury i czynności eksperymentalne są tak zaplanowane, aby przysparzały zwierzętom możliwie jak najmniej cierpienie. Do takich standardowych działań należy zastosowanie narkozy za pomocą pentobarbitalu poprzedzone wstępną sedacją przy użyciu leku przeciwbólowego.

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.