

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Badanie mechanizmów zaangażowanych w tolerancję na działanie nocyceptywne morfiny.**

2. Czas trwania projektu 3 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): Morphine tolerance, linagliptin, levetiracetam, topiramate, hot-plate test.

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.

Morfina jest cennym lekiem o działaniu przeciwbólowym. Jednak długotrwałe jej podawanie prowadzi do rozwoju tolerancji na działanie przeciwbólowe, co indukuje konieczność zwiększania dawki morfiny w celu uzyskania pożądanego efektu analgetycznego. Prowadzi to do nasilenia działań niepożądanych. Pomimo powszechnie prowadzonych badań, nie znaleziono skutecznej metody hamowania rozwoju morfinowej tolerancji.

Niniejszy wniosek obejmuje przeprowadzenie eksperymentów, w których oceniany będzie wpływ trzech substancji z różnych grup farmakologicznych na wyrażanie się (ekspresję) i rozwój (akwizycję) tolerancji na efekty nocyceptywne morfiny u myszy. Są to:

**Linagliptyna**, selektywny inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), który jest nowym lekiem przeciwcukrzycowym, a ponadto wpływa na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Hamując enzym DPP-4, linagliptyna pośrednio pobudza receptory GLP-1 w ośrodku sytości, co wywołuje zmniejszenie ilości pobieranego pokarmu. Wykazano, że receptory GLP-1 w mózgu występują w podwzgórzu, wzgórzu, jądrze pasma samotnego, istocie szarej okolicy wodociągowej oraz w rdzeniu kręgowym, co sugeruje ich udział w transmisji bodźców nocyceptywnych.

**Lewetiracetam**—jest substancją o właściwościach przeciwdrgawkowych o złożonym mechanizmie działania. Ma stymulujący wpływ na aktywność receptorów dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA), ale także blokuje kanały wapniowe typu N oraz aktywuje kanały potasowe. Pobudza także białko pęcherzyków synaptycznych (*synaptic vesicle protein 2A(SV2A)*), które zaangażowane jest w patogenezę padaczki. Nowsze doniesienia wskazują na dodatkowe właściwości antynocyceptywne lewetiracetamu.

**Topiramat**—jest lekiem przeciwdrgawkowym nowszej generacji, który ma blokujący wpływ na aktywność kanałów potasowych, a ponadto nasila aktywność endogennej GABA oraz zmniejsza aktywność receptorów dla glutaminianu (AMPA i kainianowe). Potwierdzono udział topiramatu w transmisji bodźców nocyceptywnych.

Po zakończonych eksperymentach część zwierząt zostanie poddana dekapitacji, celem pobrania wybranych struktur OUN do dalszych badań molekularnych. Druga grupa zwierząt zostanie uśpiona (izofluran) w celu przeprowadzenia perfuzji tkanek i mózgu. Procedura ta jest niezbędna do przygotowania tkanki mózgowej do badań immunohistochemicznych.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane myszy (samce) domowe stado Swiss. Planowana liczba zwierząt we wszystkich eksperymentach to 432 osobniki.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

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

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:

Morphine tolerance, linagliptin, levetiracetam, topiramat, hot-plate test.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że istnieją dane literaturowe, sugerujące udział zaplanowanych w niniejszym wniosku substancji (linagliptyna, lewetiracetam i topiramat) w transmisji bodźców nocyceptywnych. Jednak nie ma żadnych doniesień dotyczących wpływu wspomnianych substancji na proces tolerancji na działanie nocyceptywne morfiny.

Przygotowując projekt badawczy zastosowałam zasadę 3R:

**REPLACEMENT** - zastąpienie doświadczeń na zwierzętach metodami *in vitro* (hodowle komórkowe, tkankowe), zastąpienie zwierzętami o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego; - Ze względu na zaplanowane testy behawioralne oraz badania molekularne i immunohistochemiczne, niemożliwe jest zbadanie wpływu wspomnianych substancji (linagliptyna, lewetiracetam i topiramatu) na proces morfinowej tolerancji za pomocą techniki *in vitro*. Niewskazane jest także, zastąpienie myszy zwierzętami o niższym stopniu rozwoju ewolucyjnego, z tego względu, że doświadczenia te nie dostarczą wyników tak wiarygodnych jak te, które przeprowadzone są na myszach i które będzie można odnieść do problemów klinicznych obserwowanych u ludzi. Badania te mogą przyczynić się do określenia nowych, potencjalnych metod zwalczania morfinowej tolerancji - istotnego działania niepożądanego morfiny i innych substancji opioidowych.

**REDUCTION** - zmniejszenie liczby zwierząt poprzez lepsze wykorzystanie metod statystycznych. W celu prawidłowej realizacji badań, każde doświadczenie podzielone jest na 6 grup eksperymentalnych, a każda grupa zawiera 12 zwierząt. Liczba  $n=12$ /grupa uzależniona jest od wspomnianych powyżej dalszych badań molekularnych i immunohistochemicznych

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.