

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Ocena właściwości farmakologicznych ligandów receptora GABA-A w chorobie Parkinsona/drżenia spoczynkowego.*

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): choroba Parkinsona, zaburzenia motoryczne, drżenia

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.

W przebiegu choroby Parkinsona postępuje śmierć neuronów produkujących neuroprzekaźnik dopaminę. Jednym z kluczowych objawów ruchowych są drżenia. Leczenie drżeń jest jednak problematyczne gdyż stanowi jeden z objawów najbardziej zróżnicowanych i często opornych na obecnie stosowaną farmakoterapię. Mechanizmy powstawania drżenia parkinsonowskiego nie są znane. Sugeruje się, że odpowiadają za nie zarówno układy neuronalne zarządzane przez dopaminę, jak i te regulowane przez neuroprzekaźnik GABA. Wykazano również, że u pacjentów występują różne typy drżeń reagujących na dopaminę oraz na nią odpornych. Jednym ze sposobów osłabiania lekoopornych zaawansowanych form choroby, w tym drżeń jest głęboka stymulacja mózgu (deep brain stimulation, DBS), która polega na hamowaniu nadaktywnych w wyniku choroby czynności jąder podkorowych mózgu. Są to w większości struktury zarządzane przez neurotransmitter GABA i w których występują

receptory typu GABA_A a w szczególności jego podjednostka alfa 1. Z kolei u myszy pozbawionych genu tego białka zaobserwowano drżenia. Co ciekawe selektywny związek wiążący się do GABA_Aα1 podawany pacjentom z zaawansowaną formą choroby Parkinsona niemal natychmiast zmniejszał objawy motoryczne, w tym drżenia.

Naszym celem będzie zbadanie czy podanie związków naczelnianych na receptor GABA_Aα1 wpłynie na objawy drżeń wywołanych przez substancje, których mechanizm działania opiera się na zaburzeniu funkcjonowania układu dopaminowego.

Poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów powstawania drżeń zależnych od dopaminy i wpływania na nie poprzez układ GABA przyczynić się może do przyspieszenia rozwoju badań nad drżeniami, opracowania skuteczniejszych terapii i niesienia ulgi pacjentom z chorobą Parkinsona. Drżenia występują też w wielu innych schorzeniach układu nerwowego dlatego badania te przyczynią się też do poszerzenia wiedzy nt. innych form drżeń, takich jak drżenia samoistne, posturalne, kinetyczne i inne. W tym celu są potrzebne badania wstępne na modelach zwierzęcych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*) – 248 szczury

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przegląd aktualnej literatury naukowej i brak szczegółowych danych nt. roli receptorów GABA w drżeniach o podłożu dopaminowym uzasadnia podjęcie wskazanego tematu badawczego.

Zasada zastąpienia:

Odpowiedzi na zadane pytania badawcze wciąż nie są znane. Planowane badania są pionierskie w tym zakresie. Badania dotyczą ośrodkowego układu nerwowego w odniesieniu do choroby występującej u ludzi, stąd konieczność wykorzystania organizmu o porównywalnie wysoko zorganizowanym układzie nerwowym. Szczur jest takim właśnie gatunkiem i jest powszechnie wykorzystywany do poszukiwania

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

patomechanizmów oraz substancji, które mogłyby być użyte do leczenia ludzi cierpiących na chorobę Parkinsona, bez angażowania małp naczelných czy testowania na ludziach. Nie istnieje metoda pozwalająca na badanie tego problemu bez użycia zwierząt, bo jedynie w eksperymencie zwierzęcym możliwe jest wytworzenie modelowych objawów choroby Parkinsona w postaci drżeń i wystandaryzowane badanie behawioralne

Zasada ograniczenia:

Ograniczona zostanie liczebność grup do niezbędnego minimum, potrzebnego jednak do uzyskania wiarygodnych i powtarzalnych wyników. Nasze zasadnicze podejście do badań na zwierzętach opiera się na maksymalnym wykorzystaniu tkanek i pracy maksymalnie czułymi metodami oznaczeń, co pozwala użyć minimalnych ilości materiału badawczego i jak najmniejszej liczby zwierząt. Liczebność zwierząt w grupach została ustalona wg naszych i innych wcześniejszych opublikowanych doświadczeń.

Zasada udoskonalenia:

Zwierzęta będą przyzwyczajane do pomieszczeń i eksperymentatora, tak aby obserwacje behawioralne nie powodowały stresu. Dawki substancji podawanych zwierzętom są najmniejsze z możliwych, wywołujące pożądany efekt. Wykorzystane metody będą generowały dużą liczbę danych jednocześnie, zarówno wyników behawioralnych, jak i wielu różnych analiz przeprowadzonych później na tkankach. Z jednej strony diametralnie zmniejsza się w ten sposób liczbę potrzebnych zwierząt oraz koszty projektu, a z drugiej, umożliwia wykonanie korelacji statystycznej pomiędzy różnymi parametrami u tego samego osobnika i pozwolą uzyskać dodatkowe, cenne informacje naukowe. Wszelkie starania będą podjęte, aby prowadzone badania były zgodne z zasadami dobrej praktyki.

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.