

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

- 1. Tytuł projektu:** Ocena profilu farmakokinetycznego ligandów receptora 5-HT₆
- 2. Czas trwania projektu:** 5 lat
- 3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów):** Alzheimer, depresja, farmakokinetyka leków
- 4. Cel projektu (art. 3 ustawy):** B. Badania translacyjne lub stosowane

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Receptory 5-HT₆ są zlokalizowane wyłącznie w ośrodkowym układzie nerwowym, co wiąże się z brakiem obwodowych efektów ubocznych leków będących ligandami tych receptorów. Blokada receptorów 5-HT₆ ułatwia uwalnianie dopaminy i noradrenaliny, korzystnie wpływając na funkcje poznawcze i konsolidację pamięci. Świadczą o tym wyniki licznych eksperymentów przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz pozytywne wyniki badań klinicznych. Dotychczasowe wyniki badań *in vitro* potwierdziły wysoką aktywność rozwijanych przez nas ligandów tego receptora, ich selektywność i stabilność.

Celem naukowym projektu jest ocena właściwości farmakokinetycznych ligandów receptora 5-HT₆, potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń poznawczych u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera i demencję. W zaplanowanym na szczurach badaniu sprawdzimy jak żywy organizm reaguje na podany preparat (jak szybko i w jakiej ilości go wchłania, jak wysokie stężenie osiąga związek po podaniu doustnym, jak szybko lek jest usuwany z organizmu itd.). Wyniki pozwolą wyselekcjonować dwóch kandydatów, o najbardziej pożądanых właściwościach farmakokinetycznych, do dalszych zaawansowanych badań przedklinicznych, a następnie do badań na ludziach.

W doświadczeniu każdy szczur otrzyma jeden z pięciu związków drogą doustną lub dożylną, a następnie w 8 wyznaczonych punktach czasowych pobrana zostanie od szczurów krew do oznaczeń farmakokinetycznych. Przed pobraniem krwi zwierzęta zostaną wprowadzone w stan znieczulenia za pomocą narkozy wziewnej. Po zakończeniu doświadczenia, od martwych zwierząt zostanie pobrana tkanka mózgowa, w celu oceny zdolności penetracji leku przez barierę krew-mózg i jego stężenia w tkance.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Zwierzęta laboratoryjne: 360 szczurów wędrownych (*Rattus norvegicus*) stada niekrewniaczego Wistar, samce, wiek 8-10 tyg., waga ok. 250g.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Zasada ograniczenia została spełniona poprzez redukcję liczby zwierząt do wymaganego statystycznie minimum zapewniającego uzyskanie powtarzalnych wyników. Zlecenie badań w wyspecjalizowanym ośrodku, który posiada wysoko wykwalifikowaną kadrę i piętnastoletnie doświadczenie w przeprowadzaniu tego typu doświadczeń zapewni właściwe obchodzenie się ze zwierzętami w trakcie eksperymentów, zminimalizuje ryzyko potrzeby powtórzenia badania i użycia większej niż niezbędna liczby zwierząt. Liczebność grup została ograniczona do najmniejszej ilości osobników, pozwalającej jednak uzyskać wyniki istotne statystycznie

Zasada zastąpienia badań na zwierzętach metodami bez ich udziału, nie jest możliwa w przypadku badań farmakokinetycznych, gdyż nie istnieją modele *in vitro* odwzorowujące złożoność procesów, którym podlegają testowane substancje w żywym organizmie: procesy rozpuszczania, wchłaniania, transportu aktywnego i pasywnego, metabolizmu, wydalania w postaci niezmienionej itp. Biorąc pod uwagę, że badane preparaty w zamyśle mają być lekami podawanymi ludziom, wymóg przeprowadzenia serii eksperymentów na zwierzętach, zanim poda się je ludziom, jest konieczny.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została spełniona poprzez: podnoszenie kwalifikacji personelu zwierzętarni (wszyscy pracownicy przeszli nowe, obowiązkowe szkolenia doskonalące umiejętności w przeprowadzaniu doświadczeń na zwierzętach). Zwierzęta będą miały zapewniony wysoki standard życia, odpowiednie warunki bytowe zgodne z wytycznymi dla danego gatunku i urozmaicone środowisko chroniące przed nudą (papierowe rolki do schronienia i gryzienia) co pozwoli na redukcję stresu. Warunki doświadczenia m.in. objętości podawanych substancji oraz ilość pobieranej krwi zostały dobrane odpowiednio do gatunku zwierzęcia, tak aby zminimalizować do minimum dystres zwierzęcia. Zwierzęta będą miały zapewnioną wystarczającą przestrzeń oraz właściwe wyposażenie oraz możliwość kontaktów socjalnych z innymi osobnikami w klatce. W przypadku zachorowania, bólu, zranienia zapewniona będzie właściwa opieka, możliwie szybka diagnoza oraz skuteczne leczenie. Dołożone zostaną wszelkie starania, aby odczucie strachu i stresu wyeliminować do minimum. Opisane w powyższych punktach procedury dobrane zostały tak, aby zwierzęta doświadczalne odczuwały jak najmniejszy dyskomfort. Jeżeli w toku prowadzenia badania zostaną znalezione metody, które nie wpływając na wynik badania, pozwolą jednocześnie w większym stopniu ograniczyć udział zwierząt laboratoryjnych w doświadczeniu, zastąpią obecne procedury.