

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

## 1. Tytuł projektu:

Badanie neuroprotekcyjnych właściwości inhibitora fosfodiesterazy 7, związku o akronimie S14, w szczurzym modelu choroby Parkinsona wywołanym jednostronnym podaniem 6-OHDA

## 2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

## 3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów); choroba Parkinsona, neuroprotekcja, zachowanie asymetryczne

## 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.

Choroba Parkinsona jest schorzeniem o wciąż nie wyjaśnionej i bardzo zróżnicowanej etiologii. Leczenie tego schorzenia stanowi obecnie poważny problem terapeutyczny. Standardowymi lekami stosowanym w chorobie Parkinsona są lewodopa (L-DOPA), amantadyna, agoniści receptorów dopaminowych czy leki cholinolityczne, jednak nie są one wystarczająco skuteczne i nie likwidują przyczyn choroby, dlatego też ciągle poszukuje się nowych substancji chemicznych, które mogłyby w przyszłości stać się bardziej skutecznymi lekami.

Fosfodiesteraza 7 (PDE7) odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów w wielu różnorodnych odpowiedziach komórkowych. W badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych wykazano, że hamowanie PDE7 przez związek o akronimie S14, syntetyzowany przez hiszpańskie Centrum Badań Biologicznych-CSIC, zwiększało ochronę neuronów przed degeneracją zarówno w linii ludzkich komórek dopaminergicznych SH-SY5Y, jak i w pierwotnych hodowlach śródmózgowia szczura. Brak jest jednak

potwierdzenia czy związek ten działa neuroprotekcynie w klasycznym zwierzęcym modelu choroby Parkinsona indukowanym podaniem 6-hydroksydopaminy (6-OHDA).

Dlatego też, celem planowanych badań jest sprawdzenie neuroprotekcyjnych właściwości tego inhibitora PDE7, w szczurzym modelu choroby Parkinsona wywołanym jednostronnym podaniem 6-OHDA do pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (MFB).

Model ten zostanie wykorzystany do określenia najlepiej neuroprotekcynie działającej dawki związku S14 oraz do sprawdzenia wzajemnego oddziaływania tejże dawki ze standardowym lekiem używanym w leczeniu choroby Parkinsona jakim jest L-DOPA. Związek S14 będzie podawany wielokrotnie zarówno przed wykonaniem uszkodzenia przez 6-OHDA, jak i po, w celu uzyskania neuroprotekcji mierzonej w testach rotacji amfetaminowych oraz apomorfिनowych, a następnie wyizolowane struktury dopaminergiczne mózgu zostaną wykorzystane do badań biochemicznych.

Planowane badania zaliczane są do kategorii badań podstawowych, ukierunkowanych na poszukiwanie nowych terapii choroby Parkinsona.

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

90 szczurów rasy Wistar Han, samce, wiek 9 tygodni, masa ciała 251-275 g

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

**ZASTĄPIENIE:** Celem projektu jest zbadanie neuroprotekcyjnych właściwości inhibitora fosfodiesterazy 7, związku o akronimie S14, w szczurzym modelu choroby Parkinsona wywołanym jednostronnym podaniem 6-OHDA. Takie postawienie pytania badawczego wymaga wykorzystania całego, żywego organizmu i wszystkich elementów związanych z mechanizmami neuroprotekcijnymi zachodzącymi w mózgu. Złożoność procesów zachodzących w żywym organizmie powoduje, że na tym etapie oceny neuroprotekcyjnych właściwości nowych związków nie ma metod in vitro, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić ich aktywność w odpowiednim kierunku. Ocena taka możliwa jest jedynie z wykorzystaniem żywego organizmu o wysokim stopniu organizacji układu nerwowego.

**OGRANICZENIE:** Liczbę zwierząt w badanych grupach doświadczalnych zredukowano do minimum nie naruszając wymogów statystyki. Grupy kontrolne będą odpowiadać pod względem liczebności grupom doświadczalnym ponieważ do nich są porównywane wszystkie pozostałe grupy badane. Zbyt mała liczebność grup kontrolnych nie zapewniłaby odpowiedniej jakości obliczeń statystycznych. Liczbę zwierząt konieczną do przeprowadzenia eksperymentów ustalono na podstawie literatury opisującej doświadczenia oraz wcześniejszych eksperymentów i jest ona niezbędna do prawidłowego wykonania szacunków statystycznych np. jednoczynnikowej analizy wariancji (one-way ANOVA). W wybranych procedurach istnieje konieczność zastosowania więcej niż jednej grupy kontrolnej. W badaniach behawioralnych jest to postępowanie standardowe i ma na celu wyeliminowanie możliwe największej liczby zmiennych, które mogą wpływać na ocenę otrzymanych wyników.

**UDOSKONALENIE:** Zwierzęta wykorzystywane w doświadczeniach będą utrzymywane w warunkach

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

odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby na ile to możliwe ograniczyć ból, cierpienie i dystres. Ponadto, w badaniach będą brać udział jedynie doświadczeni eksperymetatorzy.