

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Określenie charakteru działania odwrotnego agonisty receptora 5-HT_{2A} w modelu chirurgicznego usunięcia opuszek węchowych.

2. Czas trwania projektu: 1 rok

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): 5-HT_{2A}, odwrotny agonista, usunięcie opuszek węchowych, demencja, depresja

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.

Model usunięcia opuszek węchowych to jeden z dwóch uznanych modeli depresji u zwierząt, przy czym jest jedynym modelem tak zwanej depresji z agitacją, charakterystycznej dla osób w wieku podeszłym. Dodatkowo w ostatnim czasie podnosi się wartość modelu jako model choroby Alzheimerera (ze względu na to, iż usunięcie opuszek węchowych może spowodować łagodne procesy neurodegeneracyjne w korze)

Sama operacja usunięcia opuszek węchowych wykonywana jest pod narkozą, zwierzęta następnie przez cztery dni otrzymują środki przeciwbólowe i przeciwzapalne, a po okresie ok. 2 tygodni nie ma uszczerbku w normalnym funkcjonowaniu (pobieranie pokarmu, higiena osobista, rytm dobowy). Natomiast w wyniku zmian w ośrodkowym układzie nerwowym obserwowane są zmiany behawioralne (jak na przykład wzrost aktywności lokomotorycznej w wolnym polu), odwracane przez podania leków przeciwdepresyjnych.

Receptor 5-HT_{2A} wydaje się mieć duże znaczenie w chorobie Alzheimerera. Wykazano bowiem, że polimorfizmy występujące w obrębie genu kodującego ten receptor mogą przyczyniać się do wystąpienia u pacjentów takich objawów jak urojenia, agitacje (niepokój ruchowy)/agresja (Assal et al, 2004). Dlatego też w ramach niniejszego

projektu planowane jest zbadanie aktywności dwóch enancjomerów (związki, które są wzajemnym odbiciem lustrzanym) odwrotnego agonisty receptora serotonergicznego 5-HT_{2A} (odwrotny agonista to związek, który hamuje podstawową aktywność receptora) będącego estrem kwasu [[2-[2-(3-metoksyfenylo)etylo]fenoksy]metylo]etylo] butanodiowego. Podana zostanie również mieszanina racemiczna enancjomerów. Mieszanina racemiczna (równomolowa mieszanina obu enancjomerów) wykazuje często odmienne właściwości od poszczególnych enancjomerów, co czasami może powodować negatywne konsekwencje, tak jak to było w przypadku talidomidu. Z tego względu, współcześnie każdy chiralny związek chemiczny, który ma być zastosowany jako lek, musi zostać rozdzielony na enancjomery i działanie każdego z enancjomerów musi być osobno poddane testom klinicznym. Dlatego w ramach niniejszego projektu sprawdzimy aktywność obu enancjomerów osobno, a także ich mieszaniny w modelu usunięcia opuszek węchowych w teście wolnego pola. Związki będą podawane razem z dextrometorfanem, który jest łagodnym psychostymulantem nieznacznie podnoszącym aktywność podstawową zwierząt. Ułatwi to zaobserwowanie ewentualnego działania związku, który powinien tą aktywność zmniejszać. Związki zostaną podane czterokrotnie w odstępach 72 godziny, po każdym podaniu zostanie wykonany test wolnego pola (pomiar aktywności lokomotorycznej przez 3 minuty).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W niniejszym projekcie planowane jest wykorzystanie 140 szczurów szczepu Sprague-Dawley. Gatunek ten jest szeroko stosowanym organizmem modelowym w badaniach biologicznych, a także farmakologicznych, mających na celu określenie aktywności związków w odniesieniu do zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Szczep Sprague-Dawley jest standardowo wykorzystywanym szczepem w modelu usunięcia opuszek węchowych.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus, wykorzystując słowa kluczowe: depression, dementia, agitation, olfactory bulbectomy, inverse agonist, 5-HT_{2A}. Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że niewiele badań charakteryzuje działanie odwrotnych agonistów receptora 5-HT_{2A} w

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

kontekście zachowań depresyjnych czy agitacji (niepokój ruchowy).

Należy również podkreślić, że w przeprowadzanym projekcie niezastąpiona jest rola zwierząt, ponieważ ocenie poddawany będzie wpływ wybranych związków na zachowanie. Z tego względu konieczne jest użycie organizmów z odpowiednio wysoko zorganizowanym układem nerwowym, jakimi są szczury. Opisana procedura usunięcia opuszek węchowych jest powszechnie wykorzystywana jako model depresji. Model ten pomimo swojej dotkliwości jest jednym z lepiej zwalidowanych zwierzęcych modeli tej choroby i w porównaniu do mniej inwazyjnych testów przesiewowych, jest wysoce selektywny i specyficzny w stosunku do związków działających przeciwdepresyjnie, co zwiększa rzetelność uzyskiwanych danych a także pozwala lepiej przewidzieć działanie badanego związku. Co więcej w celu osiągnięcia efektu przeciwdepresyjnego działania związków wymagane jest ich chroniczne podawanie, co wiernie odzwierciedla sytuację kliniczną.

Liczba zwierząt biorących udział w eksperymencie jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych. Ze względu na konieczność wykonania operacji procedura jest opisana jako dotkliwa, jednakże w wyniku operacji zwierzęta nie nabywają znaczących dysfunkcji uniemożliwiających im normalne funkcjonowanie. Po ok. 4-5 dniach od operacji (w czasie których otrzymują leki przeciwbólowe i przeciwzapalne) ich stan się stabilizuje, a po okresie kilkunastu dni ich normalne funkcjonowanie w klatkach nie różni się od zwierząt kontrolnych. Śmiertelność (za wyjątkiem złej reakcji na samą narkozę) też jest znikoma.