

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Badanie potencjalnego przeciwpsychotycznego działania agonisty adenozynowych receptorów A1 – związku 5'-chloro-5'-deoxy-(±)-ENBA (5'Cl-ENBA)**

2. Czas trwania projektu **2,5 miesiąca**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **receptory adenozynowe A1, psychozy, modele, amfetamina, MK-801**

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.

Celem projektu jest zbadanie potencjalnego przeciwpsychotycznego działania agonisty receptorów adenozynowych A1 – 5'-chloro-5'-deoxy-(±)-ENBA (5'Cl-ENBA). Wcześniejsze badania wykazały, że agoniści receptorów A1 hamują nadmierną ruchliwość zwierząt wywołaną przez amfetaminę, lub MK-801. Powyższy model z użyciem amfetaminy i MK-801 jest powszechnie używany do wykrywania potencjalnego przeciwpsychotycznego działania leków. Jednakże dotychczas przebadani agoniści receptorów A1 wywołują szereg zaburzeń obwodowych – spowolniają akcję serca i obniżają ciśnienie tętnicze. W przeciwieństwie do nich 5'Cl-ENBA w dawkach działających ośrodkowo pozbawiony jest powyższych efektów obwodowych.

Dlatego w obecnym projekcie planujemy zbadać wpływ 5'-Cl-ENBA na zwiększoną aktywność lokomotoryczną po podaniu amfetaminy i MK-801 u szczurów. Dodatkowo, aby zbadać selektywność efektu 5'Cl-ENBA, podanie tego związku będzie poprzedzone iniekcjami selektywnego antagonisty receptorów A1 – DPCPX. Aktywność

lokomotoryczna zwierząt będzie rejestrowana automatycznie w klatkach Force Plate Actimeters (FPA). Po zakończeniu doświadczeń behawioralnych szczury będą dekapitowane, a w ich mózgach zostanie zbadana ekspresja genu wczesnej odpowiedzi komórkowej *zif-268* w neuronach struktur mózgowych zaangażowanych w objawy psychotyczne. Zaplanowane eksperymenty pozwolą na wykazanie potencjalnego przeciwpsychotycznego działania powyższego agonisty adenozynowych receptorów A1. Wykażą one ponadto, czy związki tego typu będą mogły w przyszłości stać się lekami stosowanymi w schizofrenii. Dostarczą także informacji, jakie struktury mózgowe są zaangażowane w działanie przeciwpsychotyczne, dzięki czemu poszerzą obecną wiedzę na temat mechanizmów mózgowych leżących u podłoża psychoz.

Procedura zaplanowana w projekcie jest łagodna. W trakcie jej trwania jedyny dyskomfort zwierząt dotyczy ukłucia w celu podania zastrzyków. Stres związany z eksperymentem będzie ograniczony do minimum, dzięki wcześniejszemu głaskaniu i przyzwyczajaniu do ręki eksperymentatora. Po podaniach amfetaminy i MK-801 zwierzęta będą pobudzone, ale nie będą odczuwały bólu. Dekapitacja jest zabiegiem błyskawicznym, a eksperymentatorzy dołożą wszelkich starań, żeby zmniejszyć stres zwierzęcia przed zabiciem.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

100 szczury Wistar-Han

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazie PUBMED, oraz ScienceDirect. Wykorzystałam następujące słowa kluczowe: adenosine receptors, schizophrenia, psychostimulant-induced hyperlocomotion, 5'-chloro-5'-deoxy-(±)-ENBA, amphetamine, NMDA receptor. **Na podstawie przeszukanej literatury stwierdzam, że brak jest danych dotyczących wpływu 5'-Cl-ENBA na nadmierną ruchliwość wywołaną amfetaminą, lub MK-801 i brak jest prac badających przeciwpsychotyczne działanie tego związku, z wyjątkiem naszej wcześniejszej publikacji, w której wykazaliśmy osłabienie przez niego ruchliwości wywołanej harmaliną (Kosmowska i wsp. CNS Neurosci. Ther, 2017, 23, 438-446). Dlatego planowane badania są pionierskie. Nie istnieje ponadto metoda**

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

pozwalająca na badanie tego problemu bez użycia zwierząt.

Uzyskanie danych proponowanego projektu pozwoli na wykazanie potencjalnego przeciwpsychotycznego działania powyższego agonisty adenozynowych receptorów A1, oraz poszerzy obecną wiedzę na temat roli adenozyiny i struktur mózgowych w zaburzeniach psychiatrycznych.

Liczba planowanych zwierząt jest maksymalna. Jednakże, jeżeli w trakcie wykonywania eksperymentu okaże się, że badany związek albo nie będzie miał efektu, albo potencjalny efekt uzyska znamienność statystyczną przy mniejszej liczbie zwierząt, eksperymenty zostaną przerwane.

Ponadto, aby ograniczyć liczbę zwierząt – eksperymenty będą prowadzone równocześnie na wszystkich grupach doświadczalnych, aby do wszystkich zastosować jedną grupę kontrolną (sól fizjologiczna). Będą podjęte starania zmniejszenia dotkliwości doświadczenia na każdym jego etapie poprzez łagodne odnoszenie się do zwierzęcia (handling), częstą zmianę igieł iniekcyjnych, dokładne przemywanie klatek FPA i gilotyiny do dekapitacji po każdym szczurze, aby zmniejszyć stres następnego zwierzęcia.