

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

TYTUŁ PROJEKTU: Udział pobudzenia neuronalnych receptorów insulinowych w działaniu leków przeciwdepresyjnych.

1. CZAS TRWANIA PROJEKTU: 12 miesięcy

2. SŁOWA KLUCZOWE (maksymalnie 5 słów): wenlafaksyna, paroksetyna, receptory insulinowe, cukrzyca

3. CEL PROJEKTU (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): A, F

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

4. 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 doświadczenia jest wykazanie udziału pobudzenia neuronalnych receptorów insulinowych w działaniu wybranych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksyny i paroksetyny.

Do realizacji założonego celu planowane jest przeprowadzenie doświadczenia na szczurach białych, samcach, szczepu Wistar polegające na wywołaniu u części zwierząt cukrzycy typu 2 za pomocą doświadczalnego modelu z użyciem streptozotocyny oraz stłuszczenia karmą o wysokiej zawartości tłuszczu. Część zwierząt z cukrzycą będzie otrzymywać lek przeciwdepresyjny. Dzień przed zakończeniem doświadczenia wszystkie zwierzęta zostaną poddane badaniu behawioralnemu, testowi Porsolta, celem sprawdzenia reakcji na krótkotrwały stres. Szczegółowy podział zwierząt na grupy został przedstawiony poniżej.

Grupa 1 z cukrzycą typu 2 będzie otrzymywać dożołądkowo wenlafaksynę

Grupa 2 z cukrzycą typu 2 będzie otrzymywać dożołądkowo paroksetynę

Grupa 3 z cukrzycą typu 2 będzie otrzymywać placebo – 1% roztwór metylocelulozy

Grupa 4 bez cukrzycy będzie otrzymywać dożołądkowo wenlafaksynę

Grupa 5 bez cukrzycy będzie otrzymywać dożołądkowo paroksetynę

Grupa 6 – grupa kontrolna zwierząt zdrowych, bez cukrzycy będzie otrzymywać dożołądkowo placebo – 1% roztwór metylocelulozy

. Wszystkie zwierzęta będą obserwowane przynajmniej raz dziennie pod kątem wystąpienia śmiertelności lub wystąpienia objawów cierpienia, bólu czy niepożądanego dystresu u zwierząt.

Po zakończeniu doświadczenia zwierzęta poddane zostaną dekapitacji i pobrany zostanie od nich materiał do dalszych badań. Wyizolowany z mózgu hipokamp zostanie przygotowany do badań biochemicznych umożliwiających oznaczenia białka GSK-3 β , niezbędnego do sprawdzenia działania leków na receptory insulinowe.

Upośledzone neuroprzekąźnictwo insulinowe może skutkować zaburzeniami kognitywnymi oraz występowaniem objawów depresji. Zbadanie, które leki przeciwdepresyjne działają poprzez receptory insulinowe polepszy znacząco terapię przeciwdepresyjną u chorych z cukrzycą.

Przewidywane szkody dla zwierząt: dystres związany z chorobą (cukrzycą typu 2), badaniem glikemii oraz podawaniem zawiesiny leków przez sondę.

5. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczur, samiec, szczep Wistar – 6 grup zwierząt po 10 sztuk (60 szczurów).

6. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasada zastąpienia:

- (1) Nie istnieje alternatywna metoda badawcza zapewniająca osiągnięcie celów badawczych bez wykorzystania zwierząt, gdyż w obecnym stadium wiedzy nie są znane modele, które odzwierciedlałyby przebieg cukrzycy typu 2 w warunkach *in vitro* z towarzyszącymi objawami depresji. Możliwe jest to tylko przy wykorzystaniu zwierząt laboratoryjnych, szczególnie, że planuje się przeprowadzenie także testu behawioralnego.
- (2) Większość dotychczas prowadzonych badań dotyczących zarówno niekorzystnych efektów działania choroby metabolicznej jaką jest cukrzyca a także modeli depresji opartych jest na wykorzystaniu szczurów. Z pewnością jest to podyktowane znaczącym podobieństwem reakcji organizmów tych zwierząt i ludzi oraz z uwagi na dostępność narzędzi badawczych (immunohistochemicznych).

Zasada ograniczenia:

- (1) Liczba wykorzystywanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów naukowych, zgodnie z obliczeniami statystycznymi.
- (2) Planuje się jednoczesne badanie dwu leków z prowadzeniem kontroli pozytywnej i negatywnej. Gdyby każda z tych substancji była badana w różnym czasie i dla każdej prowadzono dwie grupy kontrolne, do doświadczeń byłoby wykorzystane znacznie więcej zwierząt. Dzięki równoczesnemu badaniu dwóch substancji, ograniczamy liczbę zwierząt.
- (3) Zrezygnowano z przeprowadzenia badania z wykorzystaniem modelu przewlekłego łagodnego stresu (CMS) trwającego 6 tygodni, wywołującego u zwierząt stan podobny do depresji u ludzi na rzecz krótkotrwałego, jednorazowego testu wymuszonego pływania dający efekt krótkotrwałego stresu. Postąpiono tak, aby skrócić czas poddawania zwierząt procedurom badawczym, a także aby zmniejszyć liczbę grup badawczych z 10 do 6. Wywołana depresja metodą CMS wymagałaby zastosowania grup zwierząt z samą depresją, z depresją i cukrzycą, z depresją i podawaniem leków. To postępowanie zmniejszyło liczbę wykorzystanych zwierząt z 100 do 60.

Zasada udoskonalenia:

- (1) Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku.
- (2) Metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum ból i dystres zwierząt przez:

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

- a. dostosowaną, niską dawkę streptozotocyny (30 mg/kg m.c.);
- b. podawanie dożołądkowe substancji w niewielkich objętościach
- c. wykonywanie pomiarów glikemii jeden raz w tygodniu zamiast kilka razy w tygodniu
- d. rezygnację z wywoływania wahań glikemii
- e. rezygnację z długotrwałego wywoływania depresji metodą przewlekłego łagodnego stresu (CMS)- 6 tygodniowego na rzecz jednorazowego krótkotrwałego (5 min.) testu wymuszonego pływania