

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: *Wpływ kwasu ursolowego na próg drgawkowy w wybranych modelach drgawek padaczkowych u myszy*

2. Czas trwania projektu: 18 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): kwas ursolowy, próg drgawkowy, mysz

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.

Padaczka jest schorzeniem neurologicznym o bardzo niejednorodnej etiologii. Dotyka ona ok. 70 milionów ludzi na całym świecie. Celem terapii przeciwpadaczkowej jest zapobieganie kolejnym napadom padaczkowym poprzez całkowite ich zniesienie lub przynajmniej zredukowanie ich częstotliwości i/lub natężenia, przy możliwie najslabszych działaniach ubocznych. Pomimo dostępności szerokiego spektrum leków przeciwpadaczkowych, u ok. 30% pacjentów z padaczką nie udaje się uzyskać satysfakcjonujących rezultatów terapii farmakologicznej. Ciągłe istnieje potrzeba opracowywania efektywniejszych i bezpieczniejszych substancji przeciwdrgawkowych. Wyniki licznych doświadczeń sugerują, że dobrym źródłem nowych antykonwulsantów mogą być związki pochodzenia naturalnego, a szczególnie obiecujące wydają się związki z grupy flawonoidów, (furano)kumaryn, fenylopropanoidów oraz terpenoidów.

Przykładem związków pochodzenia naturalnego o potencjale przeciwdrgawkowym jest kwas ursolowy. Jest on terpenoidem występującym w wielu roślinach, również tych stosowanych w medycynie

ludowej, oraz w owocach, przez co jest stałym składnikiem diety człowieka. Wykazuje on liczne działania biologiczne (m.in. działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe) oraz neurofarmakologiczne (m.in. przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i neuroprotektoryjne).

Celem planowanych doświadczeń jest dokładniejsze poznanie potencjału przeciwdrgawkowego kwasu ursolowego poprzez określenie jego wpływu na próg drgawek padaczkowych w mysich modelach drgawkowych, tj. w modelu drgawek indukowanych dożylnym podaniem pentetrazolu (PTZ), w teście progu drgawek wywołanych maksymalnym wstrząsem elektrycznym (MEST) oraz w teście progu drgawek psychomotorycznych wywołanych stymulacją elektryczną o częstotliwości 6 Hz. Wykazanie przeciwdrgawkowego działania kwasu ursolowego w tych testach może być istotną wskazówką w procesie poszukiwania skutecznych leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo ostre działania niepożądane kwasu ursolowego zostaną zbadane w teście komina (upośledzenie koordynacji ruchowej) oraz w teście siły chwytu (zmiany siły mięśni szkieletowych) u myszy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Doświadczenia zostaną przeprowadzone na samcach myszy szczepu Swiss. Przewidywana liczba zwierząt wynosi: 450 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych PUBMED, ScienceDirect i Web of Science (JCR).

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe: Ursolic acid / epilepsy / seizure / convulsion / central nervous system / mice / rats /

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że kwas ursolowy wykazuje liczne działania neurofarmakologiczne, m.in. przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i przeciwdrgawkowe, u zwierząt doświadczalnych.

Brak jest danych dotyczących wpływu kwasu ursolowego na próg aktywności drgawkowej w teście drgawek psychomotorycznych wywoływanych stymulacją elektryczną o częstotliwości 6 Hz, w teście progu maksymalnych drgawek elektrycznych (MEST) oraz w teście progu aktywności drgawkowej wywoływanej dożylnym podaniem pentetrazolu (PTZ i.v.) u myszy. Dotychczas nie zbadano również wpływu kwasu ursolowego na siłę mięśni szkieletowych w teście siły chwytu oraz na koordynację ruchową w teście komina u myszy.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

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

A. Rozwinięcie wiedzy teoretycznej w zakresie działań neurofarmakologicznych kwasu ursolowego oraz jego działań niepożądanych.

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy w procesie poszukiwania nowych związków o działaniu przeciwdrgawkowym.

Proponowane doświadczenia zostały zaplanowane z uwzględnieniem zasady 3R.

Zasada zastąpienia:

Nie można zastosować metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celu niniejszego doświadczenia bez wykorzystania zwierząt doświadczalnych. Dokładne poznanie mechanizmów działania przeciwdrgawkowego badanych substancji wymaga przeprowadzenia badań *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt. Badania *in vitro* pozwalają jedynie na wstępną ocenę właściwości badanych związków.

Zasada ograniczenia:

Liczba zwierząt zaplanowanych do doświadczeń została ograniczona do niezbędnego minimum, pozwalającego na rzetelną analizę statystyczną otrzymanych wyników. Dodatkowo testy oceniające działania niepożądane, tj. test komina oraz test siły chwytu, zostaną przeprowadzone na zwierzętach wykorzystanych w testach drgawkowych, co pozwoli na znaczne zredukowanie liczby zwierząt użytych w doświadczeniu.

Zasada udoskonalenia:

Wykorzystywane zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach odpowiednich dla swojego gatunku. Przed każdym testem zwierzęta będą przechodziły 30-minutowy okres aklimatyzacji do pomieszczeń, w których przeprowadzane są doświadczenia. Niestety ze względu na możliwość interakcji pomiędzy badaną substancją a lekami uspokajającymi i/lub przeciwbólowymi nie jest możliwe ich podanie. Poczynione zostaną jednak wszelkie starania, by ograniczyć odczuwany przez zwierzęta stres do minimum. Wszystkie czynności prowadzone będą przez przeszkolonych wykonawców, posiadających wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Zwierzęta będą znajdowały się pod stałą kontrolą lekarza weterynarii. Po zakończeniu procedury zwierzęta zostaną natychmiast poddane eutanazji.