

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Badania aktywności farmakologicznej nowych ligandów serotoninowych - pochodnych N-(piperazyn-1-ylo)etylo]pirydynylo-2-karboksyamidu - u zwierząt doświadczalnych**

2. Czas trwania projektu: 3 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): nowe pochodne N-(piperazyn-1-ylo)etylo]pirydynylo-2-karboksyamidu, skринing behawioralny, myszy, szczury

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.

Poszukiwania nowych połączeń chemicznych o korzystniejszych parametrach terapeutycznych stanowią jedno z ważniejszych wyzwań współczesnej farmakologii. Mają one na celu uzyskanie leków o pożądanej aktywności biologicznej z możliwie ograniczonymi działaniami niepożądanymi, a zatem w wysokim stopniu spełniającymi oczekiwania lekarzy i pacjentów.

Celem obecnego projektu jest przebadanie 3 nowych pochodnych N-(piperazyn-1-ylo)etylo]pirydynylo-2-karboksyamidu z różnymi ugrupowaniami. Związki te wybrano z dużej grupy nowosyntetyzowanych na podstawie ich powinowactwa. W badaniach *in vitro* wykazano, że cechuje je wyraźna selektywność wobec receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{2C} bez powinowactwa do receptorów D₁, D₂, α ₁ i α ₂. We wcześniejszych eksperymentach behawioralnych, przeprowadzonych w naszym Zakładzie, z wykorzystaniem podobnych pochodnych, zawierających w swej budowie tę samą strukturę wiodącą, zaobserwowano wyraźny wpływ na układ serotoninergiczny, m.in. obniżenie ciepłoty ciała zwierząt, działanie przeciwdepresyjne oraz anksjolityczne w testach behawioralnych [Fiorino et al. 2016].

W oparciu o wyniki badań *in vitro*, celem planowanych doświadczeń jest przebadanie ich działania po podaniu jednorazowym, w podstawowych testach skriningowych, a także ocena aktywności przeciwłękowej i przeciwdepresyjnej.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane myszy samce szczepu Swiss oraz szczury samce szczepu Wistar. Liczba zwierząt wynosi 430 myszy i 100 szczurów.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed oraz Web of Science (JCR). Wykorzystałam następujące słowa kluczowe: serotonin, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C ligands, binding assays, anxiety, depression.

Przeglądając istniejącą literaturę, stwierdziłam, że zgromadzone dane literaturowe uzasadniają przeprowadzenie planowanych badań. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na poszerzenie wiedzy teoretycznej w zakresie aktywności biologicznej nowych pochodnych N-(piperazyn-1-yl)etylo]pirydynylo-2-karboksyamid, oraz wskaże ewentualne kierunki dalszej syntezy podobnych strukturalnie związków.

Liczba zwierząt w doświadczeniach została zredukowana do koniecznego minimum (10 zwierząt w grupie; z uwzględnieniem liczby danych koniecznych do obliczeń statystycznych). Zredukowałam tę liczbę z 12 osobników na 10. Ponadto, dla wszystkich badanych związków, przed przystąpieniem do badań behawioralnych, przeprowadzone zostały badania *in vitro* (wiązanie z receptorami serotoninowymi), dzięki czemu do badań behawioralnych zostało wybranych tylko 3 związki o największej selektywności. Stąd też wyniki badań *in vitro* znacznie ograniczają liczbę grup zwierząt badanych.

Ponadto dawki wybrałam po dokładnym przeglądzie literatury, aby uniknąć wyznaczania LD₅₀ (*dosis lethalis* dla 50 % grupy badanej). Zgodnie z danymi piśmiennictwa fachowego, początkową dawką będzie 60 mg/kg.

Aby ograniczyć ilość zwierząt, test komina i pręta obrotowego wykonano na tych samych zwierzętach, ponieważ obydwa testy są bardzo mało inwazyjne oraz nie trwają długo w czasie, dzięki czemu zachowana jest podobna kinetyka związków.

Do badania aktywności lokomotorycznej użyjemy nowych klatek - Opto-Varimex, Auto-Truck – z bardzo bogatym oprogramowaniem, umożliwiającym ocenę wielu parametrów w jednym czasie. Klatki te umożliwiają także ograniczenie liczby zwierząt oraz czas prowadzenia doświadczeń na zwierzętach.

Zwierzęta przebywać będą w odpowiednich warunkach, zgodnych z wytycznymi dla tego typu doświadczeń, a stosowane procedury i czynności wykonywane będą w zgodzie z najlepszymi standardami postępowania, mającymi na celu dobrostan zwierząt, przez osoby wykwalifikowane, posiadające konieczne przeszkolenie i wieloletni staż pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi. Zatem zapewnione będą jak najlepsze warunki życia zwierząt, jak również ich zgodne z wymogami, uśmiercanie.

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