

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: **Poszukiwanie nowych opcji leczenia farmakologicznego pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją w oparciu o model zwierzęcy**

2.Czas trwania projektu: **3 lata (maj 2017-kwiecień 2020)**

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **pęcherz nadreaktywny, depresja, szczury, octan retinolu**

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.

Celem prezentowanego projektu jest przebadanie nowych substancji pod kątem ich skuteczności w terapii pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją w modelu zwierzęcym (dorośle samice szczurów Wistar), co w przyszłości może przyczynić się do zwiększenia efektywności i tolerancji leczenia stosowanego w tych jednostkach chorobowych. W aspekcie wykorzystania w leczeniu pęcherza nadreaktywnego współistniejącego z depresją w planowanych badaniach ocenie poddane zostanie działanie inhibitorów kinazy Rho (ang. Rho Kinase (ROCK) Inhibitor), agonistów receptorów $\beta 3$ -adrenergicznych, antagonistów receptorów CRF1 (czynnik uwalniający kortykotropinę 1), antagonistów receptorów kannabinoidowych CB1 oraz antagonistów receptorów waniolidowych TRPV1. Ocenie poddane zostaną także interakcje pomiędzy w/w związkami, co ma na celu poszukiwanie skutecznych połączeń badanych substancji stosowanych w dawkach niedziałających. Wykrycie takich interakcji umożliwiłoby zmniejszenie dawek stosowanych klinicznie leków w terapii pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją oraz pozwoliłoby na uniknięcie ich działań niepożądanych.

Planowane badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem opracowanego uprzednio w II Katedrze i Klinice Ginekologii UM w Lublinie modelu zwierzęcego pęcherza nadreaktywnego oraz depresji indukowanych octanem retinolu, który jest uznanym w literaturze modelem umożliwiającym poszukiwanie nowych opcji leczenia farmakologicznego nadreaktywności pęcherza moczowego współistniejącego z depresją. Wyniki planowanych badań pozwolą na wypracowanie optymalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadkach nadreaktywności pęcherza moczowego w przebiegu depresji oraz przyczynią się do poszerzenia wiedzy dotyczącej patofizjologii pęcherza nadreaktywnego. Gdyby okazało się, że zastosowane substancje redukują nadreaktywność pęcherza i/lub objawy depresji można sugerować możliwość zastosowania ich u ludzi cierpiących z ich powodu, co polepszyłoby efektywność terapii tych jednostek chorobowych i pozwoliłoby zniwelować objawy niepożądane związane ze stosowaną obecnie farmakoterapią oraz zredukowałoby koszty leczenia pacjentów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostanie wykorzystanych 120 dorosłych samic szczurów Wistar o masie początkowej 200-225 g

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W doświadczeniach uwzględniono zasady zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (3R)

Zastąpienie: W badaniach, które umożliwiają ocenę skuteczności substancji czynnych w terapii pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją zastąpienie zwierząt doświadczalnych innym materiałem doświadczalnym, np. hodowlą komórkową lub tkankową, jest niemożliwe. Zastąpienie zwierząt doświadczalnych nie jest możliwe, gdyż metody doświadczalne in vitro (niewymagające używania zwierząt) nie pozwalają:

- na przeprowadzenie powyższych procedur i uzyskania zadowalających wyników
- na ocenę działania ogólnoustrojowego badanego związku i leków
- na ocenę farmakokinetyki badanego związku i ich kombinacji z lekami
- na ocenę wpływu badanego związku na przenikanie leków przez barierę krew – mózg, a tym samym

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

brak możliwości oceny stężenia badanych leków w tkance mózgowej

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed oraz Web of Science (JCR). Na podstawie analizy istniejącej literatury stwierdzono, że:

- A. nagromadzony materiał badawczy ze względu na brak danych literaturowych nie pozwala dokonać oceny skuteczności badanych związków w terapii pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją
- B. wybrane do badań substancje nie zostały przebadane w wybranych modelach pęcherza nadreaktywnego oraz depresji

Uzyskane dane z proponowanego projektu pozwolą na:

- A. określenie potencjału terapeutycznego badanych związków w leczeniu pęcherza nadreaktywnego i depresji
- B. ocenę interakcji zachodzącej pomiędzy badanymi substancjami
- C. zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów cierpiących z powodu pęcherza nadreaktywnego ze współistniejącą depresją
- D. wypracowanie optymalnych algorytmów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadkach nadreaktywności pęcherza moczowego i depresji

Ograniczenie: Zaplanowane grupy doświadczalne liczyć będą po 8 szczurów. Jest to minimalna liczba zwierząt w grupie, która jednocześnie pozwala na uzyskanie wiarygodnych i dających się opracować statystycznie wyników (analiza wariancji jedno- i dwuczynnikowa przy użyciu testu post-hoc Dunnett's; Tukey's; Bartlett's). W celu zmniejszenia ilości zwierząt potrzebnych do zrealizowania projektu badawczego, ze względu na małą inwazyjność testu na aktywność lokomotoryczną, testu wymuszonego pływania cystometria oraz pobranie materiału biologicznego do badań histopatologicznych, morfometrycznych, biochemicznych oraz farmakokinetycznych wykonane będzie na tych samych osobnikach.

Udoskonalenie: W celu ograniczenia stresu zwierząt, związanego z doświadczeniami, planuje się przeprowadzenie czynności handlingu. Wszystkie procedury chirurgiczne (cewnikowanie pęcherza oraz żyły udowej) wykonane będą w znieczuleniu ogólnym. Za wyjątkiem krótkich przerw wynikających z iniekcji substancji badanych i czasu trwania doświadczenia zwierzęta będą miały nieograniczony dostęp do pokarmu i wody oraz stałe warunki jak temperatura, hałas i oświetlenie. W celu zmniejszenia stresu u zwierząt doświadczalnych każdy szczur przez okres 7 dni przed doświadczeniami będzie przyzwyczajany do bodźców dotykowych i zapachowych człowieka. W doświadczeniach stosowane będą metody, które posiadają największe prawdopodobieństwo przyniesienia zadowalających i wiarygodnych wyników, jak również metody pozwalające

maksymalnie ograniczyć ból, cierpienie i stres zwierząt doświadczalnych.

Słowa kluczowe wykorzystane do sprawdzenia istniejącej wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym:

- **angielskie:** overactive bladder, detrusor overactivity, bladder hyperactivity, cystometry, retinyl acetate, potent Rho kinase inhibitor, β_3 -adrenoceptor agonist, corticotropin releasing factor receptor 1 (CRF1) antagonist, CB1 receptor agonist, vanilloid receptor 1 (TRPV1 receptor) antagonist, BRL 37344, GSK 269962, SN 003, ACEA, BCTC, forced swim test, locomotor activity test, rats
polskie: pęcherz nadreaktywny, nadreaktywność wypieracza pęcherza, nadreaktywność pęcherza, cystometria, octan retinolu, inhibitor kinazy Rho, agonista receptorów β_3 -adrenergicznych, antagonist receptorów CRF1, antagonist receptorów kannabinoidowych CB1, antagonist receptorów waniloidowych TRPV1, BRL 37344, GSK 269962, SN 003, ACEA, BCTC, test wymuszonego pływania, aktywność lokomotoryczna, szczury