

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. TYTUŁ PROJEKTU: „Badanie potencjalnego tremolitycznego działania agonisty receptorów GABAA α 1, zolpidemu w modelu drżeń po harmalinie i uszkodzeniu układu dopaminergicznego.”

2. CZAS TRWANIA PROJEKTU: 3 lata

3. SŁOWA KLUCZOWE (maksymalnie 5 słów): choroba Parkinsona, kompensacja, drżenia.

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.

Choroba Parkinsona (ChP) jest nieodwracalnie postępującym schorzeniem **mózgu u osób starszych**. Brak jest możliwości jej zapobieżenia a dostępna terapia jest jedynie objawowa i obarczona silnymi skutkami ubocznymi. Jednym z objawów ChP jest drżenie, które najmniej poddaje się farmakoterapii. Obecnie brak jest modeli badawczych, w których można by rozpracować mechanizm powstawania drżeń. Znamy modele wczesnej ChP oraz modele wywoływania różnych form drżeń ale nie typu parkinsonowskiego. W tym projekcie połączymy dwa modele, aby sprawdzić czy uszkodzenie układu dopaminergicznego w mózgu szczura, tak jak to się dzieje u pacjentów wpłynie na pojawianie się drżeń samoistnych po podaniu harmaliny. W ten sposób zbadamy, czy mechanizmy odpowiedzialne za objawy ChP oraz drżenia samoistne mają wspólne ścieżki.

Niedawno zauważono, że podanie zolpidemu zmniejszyło drżenia u pacjentów. Celem tego badania będzie

sprawdzenie czy zolpidem wpłynie też na wywoływanie drżeń przez harmalinę aby zweryfikować model.

Co ciekawe, układ dopaminergiczny pomimo uszkodzenia jest w stanie kompensować niewielkie ubytki i maskować zaburzenia funkcjonowania. To właśnie dlatego tak trudna jest diagnoza ChP na wczesnych etapach. Zbadamy, czy zolpidem wpłynie na proces kompensacji.

Badania będą polegały na podaniach substancji farmakologicznych w zastrzykach oraz na wywołaniu częściowej degeneracji neuronów dopaminergicznych, która łatwo ulega kompensacji. Swobodna aktywność zwierząt i drżenia wywołane harmaliną będą obserwowane i analizowane ilościowo.

Zolpidem jest dobrze przebadanym i zatwierdzonym lekiem nasennym. Skuteczne zastosowanie go zmniejszaniu drżenia typu parkinsonowskiego byłoby tańsze i szybsze niż wprowadzenie nowego leku, który należałoby sprawdzić w kolejnych licznych badaniach na zwierzętach pod kątem toksyczności i skutków ubocznych. Poznanie mechanizmu powstawania drżeń przyczyni się do stworzenia skuteczniejszych terapii choroby Parkinsona.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Samce szczura Wistar Han, 3-5 miesięczne, 160 sztuk.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Planowane badania stanowią kontynuację poprzedniego projektu i będą prowadzone w analogicznym modelu zwierzęcym, na którego przeprowadzenie komisja ta wydała dwukrotnie wcześniejszą zgodę.

Mamy duże i udokumentowane publikacjami doświadczenie w prowadzeniu badań w opisanym modelu zwierzęcym. Dawki toksyn podawane zwierzęt są najmniejsze z możliwych, wywołujące pożądany efekt. Uszkodzenie ukł. dopaminergicznego będzie nie większe niż 50%. Uszkodzenia tej wielkości samoistnie się kompensują w przeciągu tygodnia i badać będziemy m.in. właśnie ten proces kompensacji.

Wszelkie odstępstwa od protokołu i przewidywanego zachowania zwierząt będą sprawdzane i jeśli zwierzę będzie cierpieć, zastosujemy humanitarne zakończenie procedury przez dekapitację lub podanie letalnej dawki anestezji.

W przeprowadzeniu eksperymentu będziemy kierowali się dobrem zwierząt, tak, aby zminimalizować ich stres i zapewnić im najlepsze możliwe warunki bytowania. Szczury w trakcie eksperymentu będą pod troskliwą obserwacją zespołu badawczego oraz lekarza weterynarii.

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

Będziemy ograniczać liczebność grup do niezbędnego minimum potrzebnego do uzyskania wiarygodnych i powtarzalnych wyników. Nasze zasadnicze podejście do badań na zwierzętach opiera się na maksymalnym wykorzystaniu tkanek i pracy maksymalnie czułymi metodami oznaczeń, co pozwala użyć minimalnych ilości materiału badawczego i jak najmniejszej liczby zwierząt. Dzięki specjalnie opracowanemu systemowi sekcji mózgu, jesteśmy w stanie z jednego zwierzęcia wyodrębnić próbki do wykonania wielu różnych oznaczeń równocześnie. Wykorzystane metody będą generowały dużą liczbę danych jednocześnie. Z jednej strony diametralnie zmniejsza się w ten sposób liczbę uśmierconych zwierząt oraz koszty projektu, a z drugiej, umożliwia wykonanie korelacji statystycznej pomiędzy różnymi parametrami u tego samego osobnika i pozwala uzyskać dodatkowe, cenne informacje naukowe. Wszelkie starania będą podjęte, aby prowadzone badania były zgodne z zasadami dobrej praktyki.

Odpowiedzi na zadane przez nas pytania badawcze wciąż nie są znane. Planowane badania są pionierskie w tym zakresie. Nie istnieje metoda pozwalająca na badanie tego problemu bez użycia zwierząt, bo jedynie w eksperymencie zwierzęcym możliwe jest wytworzenie modelowych objawów choroby Parkinsona i drżeń. Badania dotyczą ośrodkowego układu nerwowego w odniesieniu do choroby występującej u ludzi, stąd konieczność wykorzystania organizmu o porównywalnie wysoko zorganizowanym układzie nerwowym. Szczur jest takim właśnie gatunkiem, który powszechnie wykorzystywany jest do poszukiwania patomechanizmów oraz związków, które mogłyby być użyte do leczenia choroby Parkinsona.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.