

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu *Ocena synergizmu działania przeciwdepresyjnego selektywnych antagonistów receptorów adenozynowych A1 i A2A oraz antagonistów receptora NMDA w testach behawioralnych u myszy*

2. Czas trwania projektu *5 lat*

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) *DPCPX, istradefyllina, antagoniści NMDA, myszy*

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.

Z roku na rok rośnie ilość diagnozowanych przypadków zaburzeń afektywnych, w tym depresji, która zaliczana jest obecnie do chorób cywilizacyjnych. Pomimo szerokiej gamy leków wykorzystywanych w farmakoterapii depresji, u pacjentów występują liczne problemy terapeutyczne. Rosnące rozpowszechnienie depresji oraz szkodliwe następstwa tego faktu sprawiają, że badania naukowe koncentrują się na opracowaniu skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii.

W ostatnim czasie coraz częściej podkreśla się rolę układu adenozynowego i glutaminergicznego w patogenezie i terapii zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu substancje czynne, które mogą modulować przekąźnictwo adenozynowe i/lub glutaminergiczne są obecnie szeroko badane, a receptory adenozynowe A1 i A2A oraz receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA) uznane są za nowe istotne cele terapeutyczne.

W związku z powyższym celem planowanych doświadczeń jest ocena synergizmu działania selektywnych antagonistów receptorów adenozynowych A1 i A2A z antagonistami receptora NMDA w zakresie działania przeciwdepresyjnego w dwóch testach behawioralnych powszechnie stosowanych w farmakologii doświadczalnej, tj. teście wymuszonego pływania (FST), oraz teście zawieszenia za ogon (TST). W celu weryfikacji otrzymanych w tych testach wyników (wykluczenie wyników fałszywie ujemnych/dodatnich) wykonany zostanie test na aktywność lokomotoryczną. Ostatni etap prac polegać będzie na pobraniu materiału biologicznego (krew i mózg), w celu wykonania badań farmakokinetycznych i biochemicznych.

Wyniki otrzymane w trakcie realizacji prezentowanego projektu pozwolą na dokonanie oceny synergizmu działania przeciwdepresyjnego antagonistów receptorów adenozynowych A1 i A2A z antagonistami receptora NMDA. Wyniki te mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z depresją.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostanie wykorzystanych 720 dorosłych samców myszy domowej stada Albino Swiss o masie 20-30 g.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie: W badaniach, które umożliwiają ocenę działania przeciwdepresyjnego związków zastąpienie zwierząt doświadczalnych innym materiałem doświadczalnym, np. hodowlą komórkową lub tkankową, jest niemożliwe.

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:

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

A. brak jest danych literaturowych, które umożliwiłyby ocenę synergizmu działania przeciwdepresyjnego selektywnych antagonistów receptorów adenozynowych A1 i A2A oraz antagonistów receptora NMDA

Uzyskane dane z proponowanego projektu pozwolą na:

- A. ocenę synergizmu działania przeciwdepresyjnego selektywnych antagonistów receptorów adenozynowych A1 i A2A oraz antagonistów receptora NMDA u myszy
- B. zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi

Ograniczenie: Każda grupa doświadczalna liczyć będzie po 10 myszy. Jest to minimalna liczba zwierząt w grupie, która jednocześnie pozwala na uzyskanie wiarygodnych i dających się opracować statystycznie wyników (dwuczynnikowa analiza wariancji przy użyciu testu post-hoc Bonferroni). W celu zmniejszenia liczby zwierząt potrzebnych do zrealizowania projektu badawczego, ze względu na małą inwazyjność testu na aktywność lokomotoryczną, bezpośrednio po jego przeprowadzeniu zwierzęta zostaną poddane testowi wymuszonego pływania. Po wykonaniu testu wymuszonego pływania i zawieszenia za ogon myszy zostaną zdekapitowane w celu pobrania materiału (krew, mózg) do badań farmakokinetycznych i biochemicznych (odpowiednio).

Udoskonalenie: W celu ograniczenia stresu zwierząt, związanego z doświadczeniami, planuje się przeprowadzenie czynności handlingu. Zastosowanie testu wymuszonego pływania oraz testu zawieszenia za ogon, daje dość jednoznaczne wyniki określające obecność lub brak działania przeciwdepresyjnego badanego związku/związków u gryzoni. Za wyjątkiem krótkich przerw wynikających z iniekcji i czasu trwania doświadczenia zwierzęta będą miały nieograniczony dostęp do pokarmu i wody oraz stałe warunki jak temperatura, hałas i oświetlenie.

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.