

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie aktywności ligandów wybranych receptorów muskarynowych i receptora mGlu2 lub 5-HT1A w teście labiryntu wodnego Morrisa

2. Czas trwania projektu: 18 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): labirynt wodny Morrisa, zaburzenia procesów poznawczych, receptory muskarynowe, receptor mGlu2, receptor 5-HT1A

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.

. Zaburzenia kognitywne obserwowane w przebiegu schizofrenii, takie jak zaburzenia uwagi czy pamięci, znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie chorych. Niestety zaburzenia te utrzymują się przez całe życie chorego i stanowią jedną z grup objawów opornych na leczenie, dlatego też obecne badania ukierunkowane są na poszukiwanie związków o charakterze prokognitywnym. Ostatnie badania wskazują, że takie właściwości mogą posiadać ligandy receptorów muskarynowych. Układ cholinergiczny jest zaangażowany w procesy pamięci i uczenia się, a receptory muskarynowe znajdują się w rejonach mózgu kluczowych dla tych procesów. Prokognitywne działanie przypisywane jest również receptorowi 5-HT1A i mGlu2, których stymulacja odwraca deficyty w uczeniu i pamięci przestrzennej czy rozpoznawania obiektu.

W związku z niniejszymi przesłankami proponujemy określić rolę receptorów muskarynowych w odwracaniu zaburzeń kognitywnych schizofrenii oraz efekt jednoczesnej modulacji receptorów muskarynowych i 5-HT_{1A} lub mGlu₂. Zastosowanie niskich dawek podczas łącznych podań może skutkować ograniczeniem wystąpienia działań niepożądanych.

Działanie prokognitywne badanych substancji lub ich kombinacji proponujemy sprawdzić w teście labiryntu wodnego Morrisa (MWM), który pozwala określić funkcjonowanie pamięci przestrzennej. Wybór tego testu zwiększa wartość fasadową i prognostyczną uzyskiwanych wyników. W naszych wstępnych badaniach potwierdziliśmy, że podanie MK-801 (substancji stosowanej do modelowania objawów schizofrenii) wywołuje zaburzenia pamięci i uczenia się u myszy.

W pierwszym etapie badań planowane jest sprawdzenie efektywności ligandów muskarynowych i liganda mGlu₂ w odwracaniu zaburzeń kognitywnych wywołanych podaniem MK-801 w teście MWM. Następnie, w oparciu o analizę izobolograficzną, zostanie sprawdzona efektywność łącznych podań ligandów rec. muskarynowych i 5-HT_{1A} w odwracaniu zaburzeń poznawczych wywołanych MK-801 w teście MWM oraz charakter działania badanej kombinacji (tj. rodzaj addytywności). Metoda ta pozwala na ilościowe oznaczenie typu interakcji pomiędzy dwoma podawanymi substancjami na podstawie wyznaczonych eksperymentalnie wartości ED₅₀ badanych substancji, a następnie badanej kombinacji związków.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W niniejszym doświadczeniu planowane jest wykorzystanie 740 samców myszy domowej.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

. Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzono dotychczasową wiedzę w zakresie objętym niniejszym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED oraz Scopus, wykorzystując słowa kluczowe: Morris water maze, schizophrenia, muscarinic receptors, i/lub mGlu₂ receptor. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że wybrany test jest szeroko stosowany do określania zaburzeń

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

pamięci i uczenia się w zwierzęcych modelach schizofrenii. Jednakże do tej pory nie dowiedziono czy podanie ligandów receptorów muskarynowych odwraca zaburzenia poznawcze wywołane MK-801 oraz czy efekt ww. ligandów może być nasilony przez substancje działające na receptor mGlu2 i 5-HT1A.

1) Zasada Zastąpienia

Na dzień dzisiejszy, niezastąpiona jest rola zwierząt w badaniach dotyczących wpływu związków na zachowanie – pamięć i uczenie się, gdyż badane procesy zachodzą w wysoko zorganizowanym układzie nerwowym. Myszy są gatunkiem, który dobrze się sprawdza w badaniach przedklinicznych, są gatunkiem szeroko stosowanym, a wyniki uzyskane z ich udziałem są porównywalne pomiędzy laboratoriami na całym świecie. Obecnie, poszukując mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób ośrodkowego układu nerwowego oraz poszukując nowych leków dla ludzi, nie ma możliwości zastąpienia zwierząt w celu uzyskania podobnych wyników.

2) Zasada Ograniczenia

Liczba zwierząt biorących udział w eksperymencie jest ograniczona do minimum pozwalającego na uzyskanie statystycznie rzetelnych danych. Liczebności te są poparte wykonanymi przez nas badaniami wstępnymi i eksperymentami przeprowadzonymi przez inne grupy badawcze. W przypadku gdy podczas eksperymentów dotyczących dawkozależności związków okaże się, że jeden z ligandów nie odwraca zaburzeń wywołanych MK-801, to kolejne eksperymenty dotyczące jego połączeń z innymi związkami nie zostaną przeprowadzone, co zmniejszy liczbę zwierząt biorących udział w procedurach przewidzianych w niniejszym wniosku.

3) Zasada Udoskonalenia

Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, że test labiryntu wodnego Morrisa jest testem powszechnie stosowanym w kontekście badania procesów uczenia się i pamięci. Dzięki wykorzystaniu substancji narzędziowych (np. MK-801) można również za pomocą tego testu behawioralnego modelować zaburzenia kognitywne występujące w przebiegu różnych chorób ośrodkowego układu nerwowego, jak np. schizofrenia. Test ten charakteryzuje wysoka trafność fasadowa i teoretyczna dzięki czemu uzyskane wyniki są bardziej wartościowe. Aspekty pamięci i uczenia się mierzone w teście labiryntu wodnego Morrisa znajdują odzwierciedlenie w testach przeprowadzanych u ludzi w celu mierzenia ich zdolności poznawczych, np. w teście BVMT-R. Zwierzęta biorące udział w

eksperymentach będą utrzymywane w odpowiednich dla ich gatunku środowisku, a zaplanowane czynności ograniczają dystres zwierząt do minimum. Wprowadzenie tego testu do naszych badań pozwoli na lepszą, dokładniejszą ocenę prokognitywnego działania związków.

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.