

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

## 1. Tytuł projektu

**„Ocena neurotoksycznego działania 7 pochodnych 1,2,4-triazolo-3-tionu w teście pręta obrotowego u myszy.”**

## 2. Czas trwania projektu: **11 miesięcy**

## 3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **rotarod, leki przeciw-padaczkowe, pochodne 1,2,4-triazolo-3-tionu.**

## 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.

Przyjmowanie leków przez pacjentów z padaczką związane jest z pojawieniem się u nich ostrych działań niepożądanych, manifestujących się najczęściej objawami ze strony układu nerwowego. Bardzo często senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, bóle głowy uniemożliwiają prawidłowe kontrolowanie napadów padaczkowych i jednocześnie zaburzają funkcjonowanie człowieka w społeczeństwie. Wielu naukowców z dziedziny farmakologii, chemii leków jak i biologii molekularnej prowadzi szereg badań poszukując takiej substancji (przyszłego leku), która wykazywałaby właściwości przeciwdrgawkowe i jednocześnie nie wywoływała skutków ubocznych. Biorąc pod uwagę potwierdzone już przez nasz zespół badawczy działanie przeciwdrgawkowe pochodnych 1,2,4-triazolo-3-tionu u myszy, postanowiliśmy poszerzyć zakres badań o ocenę potencjału działania neurotoksycznego tych nowych pochodnych, aby wskazać te związki, które wykazują najskuteczniejsze działanie w hamowaniu napadów drgawkowych i jednocześnie są nie wywołują ostrych działań niepożądanych u myszy. Celem proponowanego projektu jest określenie siły działania neurotoksycznego 7-miu nowych pochodnych 1,2,4-triazolo-3-tionu (TPB-2, TPB-4,

TPB-8, TPF-32, TPF-34, TPF-38 i TB-1) poprzez wyznaczenie dla nich wartości median dawek toksycznych (TD<sub>50</sub>) w teście pręta obrotowego u myszy. Wyniki uzyskanych badań pozwolą stwierdzić w jakim stopniu badane pochodne są neurotoksyczne w zakresie wywoływania zaburzeń koordynacji ruchowej u mysz. Ponadto, wyznaczony zostanie czas od ich podania do szczytu działania neurotoksycznego, upośledzającego koordynację ruchową u myszy. Pochodne z najwyższą wartością TD<sub>50</sub> z pewnością będą mogły znaleźć zastosowanie w kolejnym etapie badań klinicznych, szczególnie u osób z padaczką lekooporną.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa stado Swiss – 280 szt.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w elektronicznych bazach danych: PubMed, Web of Science, Scopus, Ebsco. Wykorzystałem słowa kluczowe: rotarod, leki przeciwpadaczkowe, pochodne 1,2,4-triazolo-3-tionu. Na podstawie przeszukanej literatury oraz wyników uzyskanych z dotychczas prowadzonych badań przygotowany został projekt, którego zamysłem jest ocena neurotoksycznego działania 7-miu pochodnych 1,2,4-triazolo-3-tionu w zakresie zaburzeń koordynacji ruchowej. Przeprowadzone będą 4 serie doświadczeń dla 4 różnych czasów po podaniu dootrzewnowym badanych związków (tj. 15, 30, 60 i 120 min), co jest niezbędnym wymogiem podczas składania wniosków patentowych i dokumentów do Urzędu Patentowego RP. W celu ograniczenia (REDUCTION) liczby zwierząt w teście pręta obrotowego, wykorzystane zostanie maksymalnie tylko 5 grup zwierząt po 8 myszy każda, aby wyznaczyć wartość TD<sub>50</sub> dla każdej pochodnej w 4 różnych czasach. Czyli, te same zwierzęta będą poddane ocenie neurotoksyczności w 4 różnych czasach, co znacznie zmniejsza liczbę wykorzystywanych zwierząt do badań do niezbędnego minimum. Aby złagodzić stres związany z przeprowadzeniem doświadczenia (REFINEMENT), zwierzęta na 24 godz. przed właściwym badaniem umieszczane będą na pręcie obrotowym, aby zapoznać myszy z urządzeniem i oswoić je z przeprowadzaną procedurą badawczą. Badania *in vitro* stosowane w przypadku substancji o potencjalnym działaniu neurotoksycznym dostarczają jedynie informacji na temat uszkodzenia trwałego neuronów. Jednakże, ustalenie zarówno nowych strategii leczenia jak i działania badanych substancji wymaga wprowadzenia eksperymentalnych modeli oceniających wpływ substancji na OUN w warunkach badań *in vivo* u zwierząt. W chwili obecnej, mając na uwadze uzyskanie wiarygodnych wyników z badań przyżyciowych nie ma możliwości zastąpienia (REPLACEMENT) proponowanych badań w warunkach *in vitro*, bez udziału zwierząt laboratoryjnych. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na wskazanie, które z badanych pochodnych 1,2,4-triazolo-3-tionu wykażą się najwyższym wskaźnikiem toksyczności (TD<sub>50</sub>).

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8