

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Ocena aktywności przeciwdepresyjnej agonisty GPR39 po chronicznych podaniach kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA)”

2. Czas trwania projektu 6 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) GPR39, depresja, NMDA

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 realizacji badania jest ocena aktywności przeciwdepresyjnej agonisty receptora cynkowego GPR39 po chronicznych podaniach kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Udział cynku w chorobie depresyjnej został udowodniony zarówno w badaniach przedklinicznych jak i klinicznych. Cynk jest naturalnym ligandem hamującym NMDA oraz jednocześnie regulującym nadmierne uwalnianie glutaminianu. Ostatnie badania dowiodły, że jest on również ligandem receptora GPR39, który w ośrodkowym układzie nerwowym wykazuje ekspresję w strukturach związanych z zaburzeniami nastroju, takich jak hipokamp, kora frontalna czy jądra migdałowe. W ostatnim czasie zostały przedstawione wyniki badań wskazujące na down-regulację receptora GPR39 u samobójców oraz up-regulację po chronicznych podaniach leków przeciwdepresyjnych u zwierząt. Wykazano również, że aktywacja receptora GPR39 powoduje pobudzenie aktywności kotransportera K(+)/Cl(-)

typu 2 (KCC2) i tym samym wzmocnienie potencjału hamującego w neuronach postsynaptycznych. Na tej podstawie można wyciągnąć wnioski, że poprzez receptor GPR39 możliwa jest regulacja homeostazy pomiędzy układami glutamatergicznym i gabaergicznym.

Zaproponowane procedury pozwolą ocenić efekt działania agonisty GPR39 w sytuacji nadmiernej aktywacji układu glutaminianergicznego. Aby osiągnąć ten cel myszom CD-1 w pierwszej kolejności będzie podawany chronicznie NMDA, w stałych niskich dawkach. Następnie zwierzęta otrzymają związek TC-G 1008 jednorazowo lub chronicznie. Efekt działania agonisty GPR39 zostanie zbadany przy użyciu testu wymuszonego pływania oraz testu spontanicznej aktywności lokomotorycznej. W naszych wcześniejszych badaniach udowodniliśmy, że TC-G 1008 wywołuje efekt przeciwdepresyjny w teście wymuszonego pływania, natomiast nie był on nigdy badany w zaproponowanym schemacie. Doświadczenie pozwoli szerzej zbadać udział transmisji glutaminianergicznej w mechanizmie działania TC-G 1008.

Planowane efekty naukowe: uzyskane wyniki dotyczące możliwego efektu przeciwdepresyjnego wywołanego podaniami agonisty GPR39 wniosą dodatkowe informacje na temat patomechanizmu choroby depresyjnej oraz poszerzą wiedzę na temat działania TC-G 1008.

Planowane efekty praktyczne: wyniki uzyskane w ramach realizacji projektu mogą przyczynić się do poprawy w obszarze psychofarmakologii depresji.

Wszystkie zaproponowane procedury zaliczają się do umiarkowanej kategorii dotkliwości.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

90 samców myszy szczepu CD-1

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

Przygotowując projekt badawczy sprawdzona została istniejąca wiedza w zakresie objętym wnioskiem w bazach danych PubMed i Google Scholar. W tym celu ujęto słowa kluczowe: NMDA, glutamate, depression, antidepressant, forced swim test, antidepressant-like effects, GPR39. Na podstawie istniejącej literatury, można stwierdzić, że w badaniach związków o charakterze przeciwdepresyjnym nie ma możliwości zastąpienia zwierząt kręgowych innym materiałem. Przedstawione metody są stosowane jako podstawowe w badaniach z dziedziny depresji oraz leków przeciwdepresyjnych. W zaplanowanych eksperymentach liczebność osobników w grupie jest najmniejsza ze statystycznego punktu widzenia.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na poszerzenie wiedzy dotyczącej roli receptora GPR39 w patomechanizmie choroby depresyjnej. Otrzymane wyniki mogą przyczynić się do poprawy w obszarze psychofarmakologii depresji.

Wszystkie procedury zostaną przeprowadzone przez osoby doświadczone, posiadające odpowiednie kwalifikacje oraz zaznajomione z aktualnymi przepisami dotyczącymi zasad prowadzenia badań z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych.

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.