

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu ”*Rola receptorowych kompleksów heterodimerycznych A<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub>-Sigma1*

w nagradzającym działaniu kokainy u szczurów- kontynuacja badań”

2. Czas trwania projektu: 20 m-cy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) szczur, samopodawanie, kokaina, OSU 6162, heterodimery

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.

Uzależnienie m.in. od kokainy jest w dalszym ciągu nie uleczalną chorobą mózgu. Liczne dane literaturowe *in vitro* oraz *in vivo* wskazują na rolę receptorów adenylinowych A<sub>2A</sub> w nagradzających efektach kokainy, mogących występować w postaci monomerów, homodimerów i heterodimerów (np. z receptorami dopaminowymi D<sub>2</sub>). Do tej pory nieznany jest udział kompleksu receptorów A<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub>-sigma1 w nagradzających efektach kokainy. Behawioralna i molekularna rola kompleksów heteroreceptorów A<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub> w zachowaniach indukowanych kokainą poprzez sigma1 receptor może poszerzyć wiedzę na temat podłoża uzależnień oraz przyczynić się do skutecznej farmakoterapii tej choroby mózgu. W procedurze nabywania samopodawania kokainy zostanie podany podskórnie ligand receptora sigma1, OSU 6162 w celu zbadania interakcji z podprogową dawką agonisty receptorów A<sub>2A</sub> CGS 21680 u szczurów aktywnie samopodających kokainę, aby móc powiązać te efekty ze zmianami w kompleksach heteroreceptorów A<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub>-sigma1 w prążkowiu brzuszny i grzbietowy przy użyciu testu PLA oraz technik biochemicznych wiązania białek.

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

60 zwierząt – szczur wędrowny
-------------------------------

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

### Sposób realizacji zasady 3R

#### 1. Zastąpienie

W celu zweryfikowania hipotezy badawczej nie można zastosować metody wykluczającej wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanej substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także wzajemne interakcje między nimi. Badania takie są niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro* czy *in silico*. Planowane badania dotyczą mechanizmów uzależnienia więc wymagają użycia zwierząt z odpowiednio wysoko zorganizowanym układem nerwowym, porównywalnym z człowiekiem. Dlatego nie można ich przeprowadzić na bezkręgowcach, roślinach ani hodowlach komórkowych.

#### 2. Ograniczenie

Do doświadczeń wybrano szczury wędrowne z uwagi na opracowany i stosowany model doświadczalny. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność, a zwiększające powtarzalność pomiarów (stabilna pasza, zrównoważone środowisko, jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce), równy okres kwarantanny, ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur). Doświadczenia na szczurach dają bardziej spójne i porównywalne wyniki w porównaniu do myszy. W celu uzyskania wiarygodnie istotnych statystycznie wyników grupa doświadczalna liczyć będzie 12 zwierząt. Taka liczebność grup jest spowodowana tym, że nie wszystkie zwierzęta spełniają wymogi proceduralne i niezbędne jest na początku doświadczenia założenie większej liczebności zwierząt. Wieloletnie doświadczenie naszego zespołu w pracy ze zwierzętami w modelu samopodawania skazuje, że nieuniknione są straty w liczebności zwierząt wynikające między innymi z np.: zatkania dożylnego kateteru – ok. 10%, nieszczelności kateteru – ok. 12%, braku reakcji behawioralnej – ok. 13-16% łącznie zwierzęta nie spełniające kryterium mogą wynosić od 35-40%. W naszych badaniach do wiarygodnych analiz statystycznych wykorzystujemy od 6-8 zwierząt.

#### 3. Udoskonalenie

Zastosowane metody badawcze tj. dożylnie samopodawanie zostały wybrane tak aby ograniczyć do minimum albo eliminować ból, cierpienie. Model dożylnego samopodawania jest najnowocześniejszą i trafną metodą oceny pozytywnych efektów substancji uzależniających u zwierząt, mający na celu odzwierciedlenie uzależnienia u ludzi (*face validity*- podobieństwo czynników wywołujących uzależnienie, *predictive validity* – podobieństwo odpowiedzi na standardowe leczenie, *construct validity* – podobieństwo fizjologicznych lub psychologicznych mechanizmów uzależnienia). Stosowany obecnie zwierzęcy model w badaniach mechanizmu nagrody opiera się na metodzie warunkowania instrumentalnego, gdzie zwierzę samo decyduje o dostarczeniu sobie badanego środka, reguluje jego ilość i rozkład wzmocnień w czasie. Opracowane instrukcje postępowania zapewnią ich regularny i powtarzalny sposób wykonania co ogranicza stres u zwierząt.

Wszystkie czynności będą wykonywane przez znanego zwierzętom i doświadczonego eksperymentatora lub osobę uczestniczącą.

Podawane zwierzętom w trakcie doświadczenia roztwory będą miały temperaturę zbliżoną do temperatury

---

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

szczurów co zapewni uniknięcie szoku temperaturowego i uczucia dyskomfortu.

Badane substancje będą rozpuszczane w soli fizjologicznej lub buforach nie indukujących podrażnienia tkanek (np. monitorowanie pH roztworu).

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.