

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ mefedronu podanego w schemacie „binge” na procesy metaboliczne u myszy”

2. Czas trwania projektu 01.05.2019-30.04.2020 (1 rok)

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) Mefedron, „binge”, metabolizm, pamięć.

3. 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.

Nowe psychoaktywne substancje jest to potoczna nazwa różnego rodzaju produktów zawierających związki psychoaktywne, które do niedawna nie znajdowały się na liście środków kontrolowanych przez ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii. Jedną z takich substancji jest mefedron, półsyntetyczny związek należący do pochodnych katynonu, który przez długi czas był łatwo dostępny w sprzedaży zarówno internetowej oraz w niektórych sklepach, tzw. „smart shops”. Wzrost jego popularności w Europie i poza jej granicami zaowocował śmiertelnymi przypadkami wśród nadużywających go nastolatków. W Polsce mefedron został zdelegalizowany 25 sierpnia 2010 r., co niestety tylko nieznacznie ograniczyło jego sprzedaż, która przeniosła się m.in. do Internetu. Jak donoszą dane epidemiologiczne, mefedron jest jednym z najczęściej używanych narkotyków, tak jak marihuana, kokaina czy „ecstasy”. Mefedron, podwyższa poziom dopaminy, a także noradrenaliny i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego też, nadużywanie tej substancji może powodować rozwój uzależnienia. Neurofarmakologiczny profil działania mefedronu jest intensywnie badany. Jednak wciąż

brakuje badań dotyczących wpływu tego związku na metabolizm. Wiadomo, że mefedron podobnie do innych związków psychostymulujących powoduje wzrost temperatury ciała, natomiast nie poddano ocenie jego wpływu na procesy oddechowe, czy spożywanie pokarmu. W związku z powyższym, celem przedłożonego projektu jest ocena wpływu mefedronu podanego w schemacie „binge” (podanie forsowne, cztery iniekcje dziennie) na procesy metaboliczne. Wykorzystany aparat jest narzędziem do monitorowania spoczynkowego metabolizmu energii poprzez pomiar zużycia tlenu (O_2) i produkcji dwutlenku węgla (CO_2). Na podstawie pomiaru VO_2 i VCO_2 można obliczyć stosunek wymiany oddechowej w celu oszacowania wykorzystania materiałów energetycznych organizmu i wydatku energetycznego. Badania te dostarczą nowych informacji na temat aktywności metabolicznej mefedronu. Po pomiarze wpływu na procesy metaboliczne oceniony zostanie także wpływ związku na procesy uczenia się i pamięci. Wielkość dawek działających została ustalona w badaniach prowadzonych wcześniej przez nasz zespół oraz na podstawie danych literaturowych. Planowane badania mają charakter badań podstawowych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego [Cel projektu - Badania podstawowe – układ nerwowy (PB-3)].

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniach zostaną wykorzystane samce myszy domowej, stado Swiss. Liczba zwierząt wynosi 30 osobników.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed, Scopus oraz Web of Science (JCR).

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:
mephedrone, binge, metabolic, memory

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

- A. Nagromadzony materiał badawczy, ze względu na brak danych literaturowych, nie pozwala stwierdzić jaki jest wpływ mefedronu na procesy metaboliczne u myszy;
- B. Zaobserwowano utrzymujące się deficyty w neuroprzebieżności serotonergicznym i dopaminergicznym dopaminergicznym po podaniu mefedronu w schemacie „binge”[1,6];

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

C. Opisano również cytotoksyczność, nasilenie procesów stresu oksydacyjnego i wzrost peroksydacji lipidów w korze czołowej [5].

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie wiedzy teoretycznej w zakresie aktywności metabolicznej mefedronu;

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowywaniu nowych terapii zatrucia mefedronem.

Dane literaturowe:

- 1) Angoa-Pérez M., Kane M.J., Francescutti D.M., Sykes K.E., Shah M.M., Mohammed A.M., Thomas D.M., Kuhn D.M.: Mephedrone, an abused psychoactive component of bath salts and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J. Neurochem.* 2012 120(6):1097–1107.
- 2) Budzyska B., Michalak A., Frankowska M., Kaszubska K., Biała G.: Acute behavioral effects of co-administration of mephedrone and MDMA in mice. *Pharmacol Rep.* 2017 69(2):199-205.
- 3) Even P.C., Nadkarni N.A.: Indirect calorimetry in laboratory mice and rats: principles, practical considerations, interpretation and perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 303(5):459-476
- 4) Javadi-Paydara M., Rayatniaa F., Fakhræic N., Zakeria M., Mirazid N., Norouzib A., Dehpoura A.: Atorvastatin improved scopolamine-induced impairment in memory acquisition in mice: Involvement of nitric oxide. *Brain Res* 2011 1386:89-99.
- 5) López-Arnau R., Martínez-Clemente J., Rodrigo T., Pubill D., Camarasa, J., Escubedo E.: Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2015 286(1): 27-35.
- 6) Martínez-Clemente J., López-Arnau R., Abad S., Pubill D., Escubedo E., Camarasa, J.: Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One*, 2014 9(6):e99002.

ZASADA 3R

1. Udokonalanie

Zastosowanie jednopłciowej grupy badawczej (samce) pozwoli na uniknięcie rywalizacji samców o samicę oraz da możliwość zredukowania ilości zmiennych (takich jak płć) podczas oceny wpływu badanych substancji na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednocześnie zastosowane metody badawcze zostały wybrane tak, aby ograniczyć do minimum albo wyeliminować ból, cierpienie i dystres. Zwierzęta w całym okresie doświadczalnym będą przebywały pod opieką doświadczonego personelu, w ściśle określonych warunkach laboratoryjnych (temperatura, wilgotność, żywienie, dostęp do wody pitnej). W celu wzbogacenia środowiska zwierzęta będą miały umieszczane w klatkach bytowych takie elementy, jak: domki, klocki, gryzaki.

2. Ograniczenie

W doświadczeniu zaplanowano użycie 30 samców myszy domowej, stado Swiss. Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celu, czyli oceny działania mefedronu na procesy metaboliczne i pamięciowe. Zaplanowana liczba zapewnia powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie ilości wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum.

Zwierzęta po jednorazowym podaniu ww. związków, użyte w teście aktywności lokomotorycznej o niewielkiej dotkliwości, zostaną użyte ponownie do badania aktywności lokomotorycznej po chronicznym podaniu tych związków.

3. Zastąpienie

W celu zweryfikowania wpływu mefedronu na procesy metaboliczne i pamięciowe nie można zastosować metody, bez udziału zwierząt. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanych substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także określenie

wzajemnych interakcji między nimi. Jest to niemożliwe przy zastosowaniu procedur in vitro, m.in. hodowli tkankowych. Planowane badania należą do grupy badań podstawowych, mających na celu poznanie efektów działania badanych związków, stąd też nie ma możliwości zastąpienia zwierząt metodami alternatywnymi.

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.