

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „**Ocena wpływu czynników stresowych oraz roli układu GABA-ergicznego i glutaminianergicznego w działaniu nagradzającym mefedronu u szczurów**”

2. Czas trwania projektu 01.07.2019 – 30.06.2022 (3 lata)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) mefedron, stres, warunkowana preferencja miejsca, szczury

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.

Mefedron jest jednym z częściej używanych narkotyków klubowych, który podwyższa poziom dopaminy, noradrenaliny i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym, co bezpośrednio może prowadzić do powstania uzależnienia. Na rozwój i nawrót uzależniania może wpływać wiele czynników, jednak jednym z najistotniejszych jest bez wątpienia stres. Przewlekły stres przyczynia się nie tylko do zwiększenia ryzyka rozwoju i nasilenia uzależnienia, ale może mieć również wpływ na zmiany neuronalne w mózgu, skutkujące modyfikacjami w syntezie wielu receptorów i neuroprzekaźników (m.in. GABA czy glutaminianu). Biorąc pod uwagę istotność zależności stres-uzależnienie oraz fakt, że zależność ta nie została dotychczas poznana i opisana dla mefedronu, celem prezentowanego projektu jest ocena wpływu chronicznego, umiarkowanego, nieprzewidywalnego stresu na działanie nagradzające mefedronu, badane przy użyciu testu warunkowanej preferencji miejsca (conditioned place preference – CPP). Planowane badania mają również na celu ocenę roli przekazywania GABA-ergicznego i glutaminianergicznego w mechanizmach leżących u podstaw

interakcji stres-działanie nagradzające mefedronu. Mając na uwadze dogłębne poznanie tej interakcji, zaplanowano badania oceniające rolę układu GABA-ergicznego i glutaminianergicznego w mechanizmie działania mefedronu przy użyciu testu CPP, jak również przy użyciu nieinwazyjnej metody MRS, pozwalającej na przyżyciową ocenę poziomu neuroprzekaźników w mózgu (GABA i glutaminianu). Poznanie wpływu czynnika stresowego i roli zaangażowanych neuroprzekaźników w rozwój uzależnienia od mefedronu może przyczynić się do lepszego zrozumienia profilu neurofarmakologicznego tego związku oraz mechanizmów związanych z jego nadużywaniem.

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

W doświadczeniach zostaną wykorzystane samce szczura wędrowny, stado Wistar. Liczba zwierząt wynosi 120 osobników.

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

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

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:

Mephedrone, stress, conditioned place preference, rats

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

1. Nagromadzony materiał badawczy, ze względu na brak danych literaturowych, nie pozwala stwierdzić jaka jest rola stresu w ekspresji warunkowanej preferencji miejsca i rozwoju uzależnienia od mefedronu. Sprawdzone jednak publikacje (ok. 75), uwzględniające rolę stresu w rozwoju uzależnienia od innych substancji, które skłoniły nas do zaplanowania prezentowanych badań. Ze względu na brak danych literaturowych nie można również stwierdzić jaka jest rola przekaźnictwa GABA-ergicznego i glutaminianergicznego w działaniu uzależniającym mefedronu. Jednakże, biorąc pod uwagę podobieństwo strukturalne i tym samym podobne mechanizmy działania mefedronu i MDMA sprawdziliśmy publikacje dotyczące zaangażowania przekaźnictwa glutaminianergicznego (ok. 40 publikacji) i GABA-ergicznego (ok. 20 publikacji) w działaniu MDMA, które skłoniły nas do podjęcia planowanych badań.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Ocenę roli czynnika stresowego w rozwoju działania nagradzającego i uzależnienia od mefedronu;

B. Rozwinięcie wiedzy teoretycznej w zakresie mechanizmów leżących u podstaw działania nagradzającego mefedronu;

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

C. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowywaniu nowych terapii leczenia uzależnień od mefedronu.

### 1. Udoskonalanie

Zwierzęta w całym okresie doświadczalnym będą przebywały pod opieką doświadczonego personelu, w ściśle określonych warunkach laboratoryjnych (temperatura, wilgotności, żywienie, dostęp do wody pitnej).

Zastosowanie jednopłciowej grupy badawczej (samce) pozwoli na uniknięcie rywalizacji samców o samicę. Ekspozycja na bodźce stresowe, konieczna do planowanych badań, będzie przeprowadzana raz dziennie, a jej czas będzie ograniczony do koniecznego minimum.

### 2. Ograniczenie

W doświadczeniu zaplanowano użycie 120 samców szczura wędrownego, stado Wistar. Liczba wykorzystanych zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów, czyli oceny czynników stresowych i roli przekąźnictwa GABA-ergicznego i glutaminianergicznego w mechanizmach zaangażowanych w działanie nagradzające mefedronu. Te same gryzonie zostaną wykorzystane do badania działania nagradzającego w testach CPP, jak również w przyżyciowym teście MRS, umożliwiającym badanie poziomu neuroprzekąźników w mózgu. Grupy kontrolne (niestresowane) będą stanowiły gryzonie przebadane w naszych poprzednich badaniach. Zaplanowana liczba zapewnia powtarzalność pomiarów i minimalizuje zmienność pozwalając na ograniczenie ilości wykorzystywanych zwierząt do niezbędnego minimum. Jednocześnie precyzyjne i przemyślane grupy kontrolne poprawiają jakość i dokładność wyników, co pozwala na zmniejszenie ilości wykorzystanych zwierząt.

### 3. Zastąpienie

W celu oceny mechanizmów zaangażowanych w działanie nagradzające mefedronu nie można zastosować metody, bez udziału zwierząt. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanych czynników i substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także wzajemne interakcje 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 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.