

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Poszukiwanie nowych mechanizmów terapii zaburzeń związanych z używaniem substancji uzależniających lub ze stresem – cz. II

2.Czas trwania projektu: 5 lat

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): VTA/noradrenaline signaling/ $\alpha$ 1 receptor/ $\alpha$ 2 receptor/dopamine

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 badania jest zdefiniowanie wpływu wyzwań środowiskowych (takich jak ostry i chroniczny stres, abstynencja od substancji uzależniającej) na funkcjonalną rolę sygnalizacji noradrenergicznej w polu brzusznej nakrywki (VTA) w modulacji fazowego uwalniania dopaminy w strukturach przodomózgowia.

Postawiliśmy następujące pytania badawcze:

1) Czy podczas wymuszonej abstynencji od substancji uzależniającej dochodzi do zmian w uwalnianiu dopaminy zależnym od funkcji receptorów adrenergicznych VTA?

2) Czy ostry i/lub chroniczny stres powodują zmiany w uwalnianiu dopaminy zależnym od funkcji receptorów adrenergicznych VTA?

W celu zweryfikowania postawionych hipotez zaplanowaliśmy rozbudowane badanie mające na celu poznanie wpływu ostrego i chronicznego stresu, oraz wymuszonej abstynencji od substancji uzależniającej (kokainy, oksykodonu, nikotyny) i naturalnej nagrody (słodkiego pokarmu) na charakterystykę farmakologiczną receptorów adrenergicznych określonego typu w VTA. W badaniach nad mechanizmami receptorowymi kluczowym jest zastosowanie precyzyjnych technik umożliwiających manipulacje farmakologiczne w określonych strukturach mózgu, które jednocześnie pozwalają na wykonywanie dokładnych pomiarów poziomu neurotransmiterów. Szybkoskanowa woltamperometria cykliczna jest techniką zapewniającą te wszystkie warunki, dlatego zostanie ona przez nas wykorzystana w celu pomiarów uwalniania katecholamin w czasie modulacji aktywności receptorów adrenergicznych VTA przy użyciu określonych ligandów. Zaplanowanie doświadczenia pozwoli na zrozumienie funkcjonalnej roli sygnalizacji noradrenergicznej w VTA w modulacji fazowego uwalniania dopaminy w strukturach przodomózgowia.

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

Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*), 1080

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

Na podstawie zgromadzonych danych literaturowych stwierdza się, że brakuje informacji dotyczących wpływu ostrego i chronicznego stresu oraz abstynencji od substancji uzależniającej i nagrody naturalnej na funkcję receptorów adrenergicznych zlokalizowanych w polu brzusznej nakrywki (VTA) w modulacji uwalniania dopaminy w strukturach przodomózgowia. Przedstawiony projekt badawczy pozwoli uzupełnić wiedzę dotyczącą wpływu wymienionych w poprzednim zdaniu wyzwań środowiskowych na farmakologiczną charakterystykę efektów ligandów działających na receptory  $\alpha_1$ -

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

adrenergiczne,  $\alpha_2$ -adrenergicznie oraz  $\beta$ -adrenergicznie na elektrycznie wywołany wyrzut dopaminy w rdzeniu jądra półleżącego (NAc core) i w podstawno-bocznym ciele migdałowatym (BLA).

Eksperymentu nie da się przeprowadzić bez udziału zwierząt, a konkretniej szczurów, ze względu na brak metod alternatywnych umożliwiających całkowite zastąpienie żywych zwierząt innym modelem badawczym pozwalającym na wiarygodną ocenę wyszczególnionych w poprzednich punktach efektów receptorowych (zasada zastąpienia). Metoda szybkoskanowej woltamperometrii cyklicznej, zoptymalizowana dla gryzoni, jest obecnie jedną z najbardziej precyzyjnych technik pozwalających na dokładne pomiary ilości uwalnianych katecholamin w czasie modulacji aktywności receptorów przy użyciu określonych ligandów, co jest kluczowe dla weryfikacji postawionych przez nas hipotez badawczych. Szczury są również optymalnym gatunkiem zwierząt, ze względu na ich powszechne stosowanie w badaniach dotyczących uzależnień i zaburzeń lękowych oraz w badaniach elektrofizjologicznych – pozwoli to na odniesienie uzyskanych przez nas wyników do dotychczasowej literatury, a tym samym jej uzupełnienie.

Konstrukcja doświadczenia pozwala na ograniczenie do niezbędnego minimum ilości wykorzystanych zwierząt – tak, aby uzyskać wiarygodne pod względem statystycznym wyniki oraz osiągnąć cel eksperymentu, którym jest uzyskanie szczegółowej wiedzy dotyczącej wpływu wyzwań środowiskowych (takich jak ostry i chroniczny stres, oraz abstynencja od substancji uzależniającej i naturalnej nagrody) na funkcjonalną rolę sygnalizacji noradrenergicznej w VTA w modulacji fazowego uwalniania dopaminy w przodomózgowiu (BLA, NAc). Zaplanowano 4 procedury uwzględniające ilość grup niezbędną do zbadania efektu każdego z wymienionych w poprzednich punktach wniosków ligandów (w dwóch dawkach) na mediuwane przez receptory adrenergiczne uwalnianie dopaminy w NAc i BLA. Co więcej, doświadczenie zaplanowane zostało z wykorzystaniem zwierząt pochodzących z certyfikowanych hodowli oraz wykonywać je będą osoby wykwalifikowane w stosowaniu wybranej przez nas metody elektrochemicznej, co daje gwarancję, że kondycja zwierząt oraz ich stan zdrowotny pozwolą na bezkompikacyjne przeprowadzenie wszystkich czynności w procedurze.

Wykorzystane w doświadczeniu zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum albo eliminowały ból, cierpienie, dystres (przedłużający się stres) lub możliwość trwałego uszkodzenia organizmu u zwierząt doświadczalnych. Stosowane procedury i czynności wykonywane będą w zgodzie z najlepszymi standardami postępowania, mającymi na celu dobrostan zwierząt, przez

osoby wykwalifikowane, posiadające konieczne przeszkolenie i wieloletni staż pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi (zasada udoskonalenia). W ramach czynności doświadczalnych we wszystkich z procedur zaplanowano handling, mający na celu przyzwyczajenie zwierząt do obecności eksperymentatora.

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.