

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu Badanie wpływu stymulacji receptorów 5-HT_{2C} na objawy depresji w okresie odstawienia nikotyny oraz nawrót zachowań poszukiwawczych

1.Czas trwania projektu 9 miesięcy.

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) depresja, nikotyna, receptor 5-HT_{2C}, samopodawanie, szczury

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.

Nikotyna zawarta w tytoniu jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych legalnych używek, posiadającą silny potencjał uzależniający u ludzi. Wykazano, że nikotyna może być samopobierana przez zwierzęta laboratoryjne i ma ona podobny jak u ludzi profil działania.

Obecne badania naukowe skupiają się na poszukiwaniu nowych strategii osłabiających głód nikotynowy i objawy depresji w okresie abstynencji. Badacze odkryli, że u zwierząt laboratoryjnych w okresie odstawienia nikotyny dochodzi do spadku tkankowego poziomu serotoniny - neuroprzekaźnika, który wydaje się być ściśle związany z depresją. Niedawno wykazano, że substancje pobudzające jeden z receptorów serotoninowych w mózgu osłabiają niektóre objawy uzależnienia od nikotyny u gryzoni.

Celem planowanego projektu jest zbadanie, czy substancja pobudzająca receptor serotoninowy w czasie odstawienia samopodawania nikotyny moduluje charakterystyczne dla tego okresu objawy depresji i nawrót zachowań poszukiwawczych.

W projekcie wykorzystany zostanie model dożylnego samopodawania nikotyny u szczurów, będący jednym z najlepszych modeli zwierzęcych odzwierciedlających uzależnienie od nikotyny u ludzi. Najbardziej dotkliwą czynnością tej procedury jak zabieg chirurgicznej implantacji kateterów. W celu zminimalizowania cierpienia zwierząt przewidziano podanie leków przeciwbólowych w okresie okołoperacyjnym. Innym umiarkowanie dotkliwym elementem zaplanowanych procedur jest ograniczony dostęp do wody w czasie treningów i podczas pierwszych dwóch tygodni samopodawania nikotyny. Po każdej sesji doświadczalnej zwierzęta będą otrzymywały wodę na 2 godziny, a w kolejnych sesjach samopodawania dostęp do wody będzie stopniowo wydłużany.

Wyniki badań uzyskanych w niniejszym projekcie mogą doprowadzić do odnalezienia nowej strategii leczenia nikotynizmu u ludzi oraz pozwolią na określenie roli receptorów serotoninowych w depresji wywołanej odstawieniem nikotyny.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do naszych doświadczeń wybraliśmy szczury szczepu Sprague-Dawley z uwagi na opracowany i stosowany przez nas model doświadczalny.

Doświadczenia zostaną przeprowadzone maksymalnie na 115 szczurach. Badania oceny działania przeciwdepresyjnego lorkaseryny zostaną przeprowadzone na grupie 40 szczurów szczepu Sprague-Dawley (Procedura 1). W przypadku potwierdzenia efektu przeciwdepresyjnego lorkaseryny, zostanie określona specyficzność tego efektu za pomocą aktywności lokomotorycznej (Procedura 2, łącznie 20 szczurów). W dalszej kolejności zbadany zostanie wpływ lorkaseryny na prodepresyjne objawy odstawienia nikotyny oraz nawrót zachowań poszukiwawczych (Procedura 3, łącznie 55 szczurów).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując plan doświadczeń sprawdziłam istniejącą wiedzę literaturową w bazie PUBMED w zakresie objętym wnioskiem. Wykorzystałam przy tym słowa kluczowe: *nicotine self-administration*, *depression*, *serotonin 2C receptor*. Uwzględniłam również wcześniejsze wyniki własne.

Dane literaturowe wskazują, że nikotyna posiada silny potencjał uzależniający zarówno u ludzi jak i zwierząt laboratoryjnych. Do najczęstszych objawów odstawienia uniemożliwiających zaprzestanie palenia tytoniu u ludzi należą głód nikotynowy oraz depresja. Zapobieganie występowaniu ostatniego symptomu stanowi kluczowy element walki z uzależnieniem od tej substancji. Dane literaturowe wskazują, że stymulacja receptorów serotoninowych (5-HT)_{2C} w różnych modelach uzależnienia od nikotyny u szczurów osłabia efekty nagradzające nikotyny oraz nawrót zachowań poszukiwawczych nikotyny. Niewiele natomiast wiadomo na temat wpływu farmakologicznej aktywacji tych receptorów na objawy prodepresyjne w okresie odstawienia nikotyny.

Przedstawiony projekt badawczy powinien przyczynić się do wyjaśnienia wpływu farmakologicznej

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

stymulacji receptorów 5-HT_{2C} na behawioralne (depresja oraz nawrót) efekty odstawienia nikotyny u szczurów. Otrzymane wyniki doświadczeń pozwolą wzbogacić naszą wiedzę na temat roli powyższych receptorów 5-HT w procesie uzależnienia.

ZASTOSOWANIE ZASADY 3R

1. Zastąpienie.

Niestety niemożliwe jest zastąpienie zaplanowanych badań behawioralnych na zwierzętach innymi badaniami (np. na modelach komórkowych) w celu zrealizowania zadanych celów projektu. Badania nad mechanizmem uzależnień lekowych wymagają użycia zwierzęcych modeli opartych na aktywnym pobieraniu substancji uzależniających, które od lat intensywnie opracowywano i z powodzeniem wdrożono właśnie u gryzoni.

2. Ograniczenie.

Liczba zwierząt zaplanowanych w doświadczeniach została ograniczona do niezbędnej liczby potrzebnej do realizacji zadanych celów projektu - uzyskania wiarygodnych statystycznie wyników badań behawioralnych. W przypadku samopodawania uwzględniono ryzyko wystąpienia niedrożności kateterów. W teście wymuszonego pływania zaplanowano nagrywanie zachowania zwierząt podczas testu w celu zmniejszenia ryzyka powtarzania doświadczeń.

3. Udoskonalenie.

Warunki bytowania zwierząt będą pod ścisłą kontrolą eksperymentatora. Stan zwierząt oraz klatek będzie codziennie monitorowany. Zwierzęta będą przetrzymywane w pomieszczeniach o stałej temperaturze i wilgotności. Maksymalnie dwóch eksperymentatorów będzie mieć kontakt ze zwierzętami, te same osoby będą również zmieniać ściółkę zwierzętom co 6 dni, w celu zminimalizowania stresu wywołanego kontaktem z nowymi osobami.

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.