

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie właściwości przeciwbólowych oraz zdolności łagodzenia zespołu odstawiennego po morfinie antagonistów DBH – disulfiramu i nepikastatu

2. Czas trwania projektu 11 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): disulfiram, nepikastat, uzależnienie, opioid

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych):

5. A. Badania podstawowe

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.

Mimo ryzyka rozwoju uzależnienia oraz powszechnie znanych negatywnych konsekwencji

zdrowotnych i społecznych, liczba osób nadużywających substancji psychoaktywnych oraz uzależnionych nadal wzrasta. Niestety, w terapii uzależnień brak środków, które nie wymagałyby długotrwałego podawania a jednocześnie dawałyby trwałe efekty u większości leczonych.

Jedną z nadużywanych na dużą skalę grup środków uzależniających stanowią narkotyki opioidowe.

Udowodniono, że niezależnie od mechanizmu działania, różne substancje uzależniające (np. opioidy, amfetamina, kanabinoidy i kokaina) powodują aktywację układu dopaminowego w jądrze połączonej przegrody (nucleus accumbens –NAc) wchodzącym w skład układu nagrody [1]. Ze względu na to wspólne anatomiczne podłoże różnych uzależnień, w ostatnich latach zaznacza się tendencja do poszukiwania nowych środków leczących uzależnienia wśród leków

wykorzystywanych w terapii innych uzależnień. Przykładowo, stosowany w uzależnieniu od etanolu disulfiram (DSF) jest skuteczny także w leczeniu uzależnienia od kokainy [2] oraz współistniejącego uzależnienia od kokainy i etanolu [3]. Faiman i wsp. [4] zasugerowali, że zachodzące równocześnie pod wpływem metabolitu DSF, karbamionu, zmiany stężeń dopaminy (DA), kwasu gamma- aminomasłowego (GABA) oraz glutaminianu (Glu) w NAc oraz w przyśrodkowej korze przedczołowej (mPFC) mogą stanowić potencjalne mechanizmy działania DSF nie tylko u osób nadużywających etanolu.

W piśmiennictwie nie są dostępne dane wskazujące na możliwość działania DSF lub jego metabolitów na efekty behawioralne morfiny i innych opioidów. Jednak we własnych badaniach wstępnych wykazano, że DSF łagodzi objawy zespołu odstawiennego po podaniu metadonu i morfiny oraz zmniejsza wystąpienie tolerancji na działanie przeciwbólowe tych opioidów w modelach bólu ostrego.

Zasugerowano, że mechanizm łagodzenia przez DSF zależności kokainowej jest związany z hamowaniem przez ten związek i jego metabolity aktywności beta-hydroksylazy DA (DBH) przekształcającej DA do noradrenaliny (NA). Prowadzi to w konsekwencji do podwyższenia stężenia DA i jej metabolitów w neuronach noradrenergicznych [2, 3, 5]. Nowszym związkiem selektywnie hamującym aktywność DBH jest nepikastat. Tak jak w przypadku DSF związek ten wydaje się być skuteczny w łagodzeniu zależności kokainowej, jednak w piśmiennictwie brak danych co do zależności opioidowej [6]. Co więcej, nie zbadano, czy DBH bierze udział w potencjalnym łagodzeniu przez DSF i nepikastat behawioralnych efektów zależności psychicznej i fizycznej od morfiny oraz rozwoju tolerancji na działanie analgetyczne tego opioidu. Wobec powyższych faktów, celem obecnego projektu badawczego jest scharakteryzowanie mechanizmów działania DSF i nepikastatu w zależności opioidowej, co w przyszłości może umożliwić lecznicze podawanie DSF w tym wskazaniu. W oparciu o dane literaturowe można postawić następujące hipotezy badawcze:

1. DSF i nepikastat łagodzą rozwój fizycznej zależności morfinowej.
2. DSF i nepikastat łagodzą rozwój tolerancji na działanie przeciwbólowe morfiny.
3. DSF i nepikastat łagodzą rozwój psychicznej zależności morfinowej.

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

zwierzętami wybranymi do badań są:

1. szczury Crl:(W1)Han charakteryzujące się bardzo dobrymi cechami do badań behawioralnych, dobrze odwzorowujące różnorodność populacji

ilość = 64 szczury

2. myszy szczepu Balb/c wilość 40 sztuk (samce)

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono aktualną wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: PUBMED; Web of Science.

Przedstawiony stan wiedzy - wobec braku wielu istotnych danych pozwalających na wykorzystanie DSF i nepikastatu w leczeniu tak przecież szeroko rozpowszechnionej zależności opioidowej - w pełni uzasadnia podjęcie badań scharakteryzowanych w projekcie. W szczególności bardzo istotne wydaje się dokładne zbadanie wpływu antagonistów na rozwój

uzależnienia opiodowego oraz poznanie molekularnego mechanizmu tego działania. Dotychczasowy brak danych piśmiennictwa nt. wpływu disulfiramu i nepikastatu na rozwój zależności opiodowej oraz brak wyjaśnienia mechanizmu tego działania uniemożliwia rozszerzenie wykorzystania tego związku w terapii innych uzależnień niż nałóg kokainowy. Ponadto w dostępnych naukowych bazach danych nie znaleziono informacji związanych z zagadnieniem stanowiącym przedmiot badań. Brak prac oceniających wpływ DSF i nepikastatu na uzależnienie od opiodów i tolerancję na ich działanie przeciwbólowe oraz wyjaśniających molekularne podłoże działania DSF w zależności opiodowe

Zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE oraz nowej Ustawy z dn. 15 stycznia 2015r, badania zostały zaplanowane w taki sposób, aby w jak największym stopniu ograniczyć ból, cierpienie i stres zwierząt oraz aby zapewnić im wysoki standard życia i odpowiednie warunki bytowe. Zasada ograniczenia liczby wykorzystanych zwierząt do minimum została spełniona poprzez zastosowanie możliwie najmniejszej liczby zwierząt w poszczególnych grupach badawczych, pozwalające na uzyskanie wiarygodnych statystycznie wyników w poszczególnych testach, a także poprzez wybór odpowiednich modeli doświadczalnych oraz metod badawczych pozwalających na możliwie najlepszą ocenę efektywności badanych związków.

Zasada doskonalenia badań na zwierzętach została przez nas spełniona poprzez:

- oswajanie zwierząt z badaczami i niektórymi czynnościami w procedurach (handling),
- kontrolę zespołu do spraw dobrostanu zwierząt oraz opiekę lekarza weterynarii,
- zapewnienie najlepszych możliwych warunków zoohigienicznych,
- zapewnienie urozmaiconego środowiska w klatkach, chroniącego przed nudą (papierowe rolki do schronienia i gryzienia), co pozwoli na redukcję stresu,
- podawanie substancji badanych w sposób ograniczający do minimum możliwy dyskomfort u zwierząt,
- zastosowanie możliwie mało uciążliwych dla zwierząt metod badawczych.
- przeprowadzanie badań przez wyszkolony, doświadczony personel