

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: Wpływ farmakologicznej stymulacji receptorów 5-HT<sub>2C</sub> na neurogenezę w okresie odstawienia nikotyny

1.Czas trwania projektu 16 miesięcy.

2.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) neurogeneza, nikotyna, receptor 5-HT<sub>2C</sub>, 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, w tym objawy depresji i nawrót zachowań poszukiwawczych. Jednym z potencjalnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego i przeciwnawrotowego tych substancji mogłaby być modulacja neurogenezy w hipokampie, procesu polegającego na tworzeniu się nowych komórek nerwowych w mózgu.

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.

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

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

Szczury szczepu Sprague-Dawley, samce, 50 szt.

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

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

Dane literaturowe wskazują, że nikotyna zawarta w tytoniu jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych legalnych używek, posiadającą 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)<sub>2C</sub> w różnych modelach uzależnienia od nikotyny u szczurów osłabia efekty nagradzające nikotyny oraz nawrót zachowań poszukiwawczych nikotyny. Wyniki wcześniejszych badań, że farmakologiczna aktywacja tych receptorów za pomocą lorkaseryny (selektywnego agonisty receptorów 5-HT<sub>2C</sub>) hamuje objawy depresyjne oraz nawrót zachowań poszukiwawczych nikotyny. Niewiele natomiast wiadomo na temat mechanizmu leżącego u podstaw działania przeciwdepresyjnego oraz przeciwnawrotowego tej substancji. Znany jest pozytywny wpływ innego – nieselektywnego - agonisty receptorów 5-HT<sub>2C</sub> – Ro 60-0175 na neurogenezę w dorosłym hipokampie. Brak jest natomiast danych dotyczących efektów selektywnej aktywacji receptorów 5-HT<sub>2C</sub> na zmiany w neurogenezie w okresie odstawienia samopodawania nikotyny.

Przedstawiony projekt badawczy powinien przyczynić się do wyjaśnienia wpływu farmakologicznej stymulacji receptorów 5-HT<sub>2C</sub> na behawioralne (depresja oraz nawrót) oraz biochemiczne (neurogeneza) 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.

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

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.

## 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 w celu zminimalizowania stresu wywołanego kontaktem z nowymi osobami.

## 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.