

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

## 1. Tytuł projektu

Rola endogennego układu opioidowego w zachowaniach prospołecznych

2. Czas trwania projektu: 48 miesięcy.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): endogenne opioidy, nagroda, zachowania społeczne

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 projektu jest zbadanie roli endogennego układu opioidowego w nagradzających efektach interakcji społecznych. Stawiamy hipotezę, że aktywność endogennych opioidów może odpowiadać za wzmacnianie zachowań prospołecznych (przynoszących korzyść innym). W szczególności przypuszczamy, że kluczową rolę w zachowaniach prospołecznych pełnią receptory opioidowe zlokalizowane w jądrze półleżącym przegrody. Aby zweryfikować postawioną hipotezę zastosujemy szereg modeli behawioralnych, w których badane będą różne aspekty interakcji społecznych. W szczególności chcemy zbadać wpływ endogennego układu opioidowego na lęk przed interakcją społeczną, wrażliwość na bodźce powiązane z interakcją społeczną oraz zdolność do zachowań prospołecznych. W badaniach wykorzystamy genetycznie modyfikowane myszy z selektywną

inaktywacją receptorów opioidowych oraz leki będące antagonistami tych receptorów. Zaplanowane badania na zwierzętach są częścią większego projektu, w którym przewidywane jest również badanie na ludziach, którzy będą przyjmowali placebo lub lek będący antagonistą opioidowym, a następnie wezmą udział w grze mierzącej skłonność do zachowań prospołecznych.

Zaplanowane doświadczenia nie spowodują szkód u badanych zwierząt. Najdotkliwszymi elementami planowanych procedur będzie w jednym przypadku (Procedura 4) ograniczenie dostępu do pożywienia, powodujące spadek wagi o 10-15%, jednak pomimo ograniczenia zwierzęta będą otrzymywały porcje karmy codziennie. W drugim przypadku (Procedura 2) planowane jest pięciokrotne umieszczenie zwierząt na 24h w oddzielnej klatce, przy czym przez pozostały czas doświadczenia oraz przed nim zwierzęta będą przebywały w grupie.

Potwierdzenie postawionej hipotezy wskaże mechanizm, poprzez który endogenne opioidy w układzie nagrody mózgu wpływają na zachowania prospołeczne. Może to wyjaśnić, w jaki sposób na poziomie neuronalnym warunkowana jest motywacja do zachowań prospołecznych.

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

W badaniach wykorzystane zostaną myszy (*Mus musculus* L.) szczepu C57BL/6N oraz modyfikowane genetycznie zwierzęta ze szczepów *D1-M/D-KD* oraz *Penk<sup>Drd2Cre</sup>*. Pierwszy ze szczepów został wytworzony w naszej pracowni, jak dotąd nie zaobserwowaliśmy żadnych upośledzeń u zwierząt noszących transgen. Szczep *Penk<sup>Drd2Cre</sup>* zostanie wytworzony w ramach projektu, którego częścią są opisane we wniosku badania behawioralne. Opisane w literaturze efekty pełnej delecji genu *Penk* wskazują na zaburzenia w funkcji jelit. W przypadku szczepu *Penk<sup>Drd2Cre</sup>* mutacja będzie ograniczona jedynie do neuronów i nie powinna powodować zmian w działaniu układu opioidowego poza ośrodkowym układem nerwowym.

Doświadczenia zostaną przeprowadzone na 288 myszach C57BL/6N, 162 zwierzętach szczepu *D1-M/D-KD* oraz 162 zwierzętach *Penk<sup>Drd2Cre</sup>*. Podane we wniosku liczby zwierząt są wartościami maksymalnymi i przewidują ewentualną konieczność powtórzenia doświadczeń, w których zaobserwowane zostaną

znamiennie efekty mutacji lub podania leku.

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

Plan doświadczeń oparty został o analizę literatury i wcześniejsze wyniki własnych doświadczeń.

Zachowanie prospołeczne u ludzi lub zwierząt jest działaniem, które przynosi korzyść innym. Przykładami zachowań prospołecznych są: pomoc w sytuacji zagrożenia, współpraca w celu zdobycia nagrody, czy dzielenie się pożywieniem. Wspólnym mechanizmem dla tak różnorodnych zachowań jest istnienie „nagrody społecznej”, odpowiadającej za wzmocnienie działań, których konsekwencje przynoszą korzyści innym osobnikom. Na działanie nagrody społecznej wpływ mają trzy główne składowe: lęk przed interakcją z drugim osobnikiem, istotność przypisywana zachętom związanym z interakcją społeczną (z ang. social cue salience) oraz wartość (użyteczność) przypisywana nagrodzie społecznej.

Badania wskazują, że za działanie nagrody społecznej odpowiada interakcja działania układu dopaminowego i serotoninowego, z silną regulacją przez neuropeptydy. Szczególną istotną rolę w nagrodzie społecznej przypisuje się działaniu oksytocyny. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że poziom oksytocyny reguluje tworzenie par monogamicznych i ma wpływ na opiekę nad młodymi. U ludzi podania oksytocyny zmniejszają poziom lęku, poprawiają zdolność odczytywania emocji i zwiększają skłonność do podejmowania altruistycznych decyzji. Sugeruje się również, że podanie oksytocyny może poprawiać zdolność do interakcji społecznych u osób cierpiących na autyzm. Należy zaznaczyć, że obok oksytocyny również inne neuropeptydy wpływają na zachowania społeczne. W szczególności wskazywane w tym kontekście są peptydy opioidowe. Zaobserwowano, że interakcje społeczne wpływają na działanie endogennego układu opioidowego, a podania opioidów zwiększają skłonność do interakcji. Układ opioidowy reguluje działanie wszystkich układów monoaminowych, a co więcej, bezpośrednio wpływa na aktywność jądra półleżącego przegrody. Brak jak dotąd badań nad wpływem opioidów na zachowania prospołeczne u ludzi.

Przeprowadzenie zaplanowanych w projekcie badań powinno wyjaśnić mechanizm, poprzez który

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

endogenne opioidy wpływają na zachowania prospołeczne oraz znacząco rozwinąć wiedzę względem działania układu nagrody mózgu. Uzyskane wyniki będą miały przede wszystkim znaczenie poznawcze, ale potencjalnie mogą również mieć wpływ na badania nad mechanizmami psychopatologii związanych z zaburzoną zdolnością do interakcji społecznych u ludzi.

## ZASTOSOWANIE ZASADY 3R

### 1. Udoskonalenie.

Warunki bytowania zwierząt będą ściśle kontrolowane. Zwierzęta będą przebywać w klimatyzowanych pomieszczeniach. Kontakt ze zwierzętami będą miały wyłącznie osoby prowadzące doświadczenie. Stan klatek będzie kontrolowany codziennie, ale o ile będzie to możliwe ściółka będzie zmieniana nie częściej niż raz w tygodniu; częste zmiany ściółki są dla zwierząt stresujące. W klatkach hodowlanych wprowadzone zostało wzbogacone środowisko. W Procedurach 2 i 3 dodatkowe wzbogacenie środowiska jest elementem doświadczenia.

### 2. Ograniczenie.

W procedurach doświadczeń przewidziana jest rejestracja wszystkich zachowań zwierząt, co eliminuje ewentualną konieczność powtórzenia doświadczeń w celu obserwacji parametrów zachowań innych niż początkowo uwzględnionych w planach doświadczenia. W procedurach 1, 2 i 4 rejestrowany będzie za pomocą kamery cały przebieg doświadczenia. W procedurze 3 klatka rejestruje wszystkie zachodzące zdarzenia (sygnały wysyłanych przez fotokomórki, czujniki temperatury, czytniki RFID, itp.). Zaplanowane licznosci grup zwierząt w zaplanowanych doświadczeniach są oparte o wyliczenia możliwości zaobserwowania statystycznie znamiennych zmian w zachowaniu.

### 3. Zastąpienie.

Zastąpienie modyfikowanych genetycznie zwierząt nie jest możliwe, są one unikalnym narzędziem do badania nad działaniem układu dopaminowego. Myszy są jednym z najprostszych organizmów modelowych, u których można zaobserwować zachowania podobne do impulsywności.