

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Wpływ stresu w okresie dorastania na działanie nagradzające substancji uzależniających w wieku dojrzałym u szczurów”.

2. Czas trwania projektu 01.04.2017- 01.08.2017

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) etanol, warunkowana preferencja miejsca, repeated social defeat, Org24598, szczury

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.

Niżej opisany projekt ma charakter naukowy, wchodzi w skład badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej mgr Joanny Filarowskiej. Celem przyjętej procedury są badania podstawowe na zwierzętach, skupiające się na wpływie stresu socjalnego (repeated social defeat) na procesy nagradzające i motywacyjne odgrywające istotną rolę w mechanizmie uzależnienia od etanolu.

Repeated social defeat (nazywany też testem mieszkaniem – intruz), jest modelem stresu społecznego, który wykorzystuje konflikt socjalny pomiędzy przedstawicielami tego samego gatunku w celu stworzenia emocjonalnego i psychologicznego stresu, co zwiększa podatność zarówno na rozwój uzależnienia, jak i powrót do nałogu od substancji psychoaktywnych. Badania wykazały, że stres społeczny wpływa na mezolimbiczny układ dopaminergiczny. Stresem wywołane zmiany w układzie dopaminergicznym mogą przyczyniać się to

rozwoju zachowań lękowych, depresji i problemów z uczeniem się i pamięcią (Jin i wsp. 2015). Powstałe zmiany behawioralne sprzyjają nadużywaniu etanolu. Receptory glicynowe (GlyR) w układzie mezo limbicznym odgrywają ważną rolę w regulacji uwalniania dopaminy w układzie nagrody. Powstałe zmiany mogą być odpowiedzialne za działanie nagradzające etanolu (Lidö i wsp. 2011), które sprzyja rozwojowi uzależnienia. Zewnątrzkomórkowy poziom glicyny jest regulowany przez białkowe transportery glicyny: GlyT-1 i GlyT-2. Najbardziej rozpowszechniony w OUN jest transporter GlyT-1 (Zafra i wsp., 1995). Inhibitory białka transportowego GlyT-1 mogą podnosić zewnątrzkomórkowy poziom glicyny i prawdopodobnie zapobiegać aktywacji receptorów glicynowych przez etanol. Istnieje szereg danych wskazujących, że hamowanie tego białka transportowego obniża spożywanie etanolu (Molander i wsp., 2007) oraz indukowany etanolem poziom dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (Lidö i wsp. 2009). Co więcej, oprócz pobudzenia receptorów glicynowych, glicyna jest również ko-agonistą receptorów glutaminianergicznych typu NMDA (dla kwasu N-metylo-D-asparaginianowego), które są również miejscem działania etanolu (Gass and Olive, 2008). Badania wykazały, że glutaminian, oprócz dopaminy, jest włączony w nadużywanie substancji uzależniających i powroty do nałogu.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, celem projektu jest zbadanie wpływu selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego glicyny (Org24598), działającego jako inhibitor GlyT-1, na przywracanie warunkowanej etanolem preferencji miejsca u szczurów, które wcześniej zostały poddane działaniu stresu socjalnego wg. procedury Repeated Social Defeat. W badaniach zostanie użyty test warunkowanej preferencji miejsca (CPP test), który służy do badania działania nagradzającego substancji uzależniających. Liczba zwierząt przewidziana w tym projekcie wynosi 126. Planowane badania należą do kategorii badań podstawowych (A).

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczury szczepu Wistar, 126 szczurów

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PubMed oraz Web of Science (JCR).

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

Wykorzystałam następujące słowa kluczowe:

ethanol, conditioned place preference test, reinstatement, repeated social defeat, Org24598, rats

Przeglądając istniejące piśmiennictwo dotyczące udziału stresu na działanie nagradzające etanolu i wpływie miejsca wiązania dla glicyny w przywracaniu działania nagradzającego etanolu, stwierdziłam, że zgromadzone dane są niewystarczające i uzasadniają przeprowadzenie planowanych badań. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na poszerzenie wiedzy teoretycznej w zakresie mechanizmów leżących u podstaw wpływu stresu społecznego na działanie inhibitorów wychwytu zwrotnego glicyny w mechanizmie nagradzającym substancji psychoaktywnych, szczególnie w okresie poszukiwania i powrotu do nałogu. Potwierdzenie oraz zbadanie wpływu stresu na przekąźnictwo glicynowe może przyczynić się do wynalezienia nowych grup leków, które mogą być wykorzystane w leczeniu uzależnień.

Liczba zwierząt w doświadczeniach została zredukowana do koniecznego minimum. Zgodnie z zasadą 3R, aby ograniczyć liczbę zwierząt w opisywanym projekcie te same zwierzęta zostaną poddane kilku czynnościom, które są mało inwazyjne.

Zwierzęta przebywać będą w odpowiednich warunkach, zgodnych z wytycznymi dla tego typu doświadczeń, a 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. Zatem zapewnione będą jak najlepsze warunki życia zwierząt, jak również ich zgodne z wymogami uśmiercanie.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

- A. Wyjaśnienie roli stresu w działaniu substancji uzależniających.
- B. Rozwinięcie wiedzy teoretycznej w zakresie mechanizmów leżących u podstaw przywracania działania nagradzającego substancji uzależniającej.
- C. Potwierdzenie zaangażowania miejsca wiązania dla glicyny w receptorze NMDA na powroty do nałogu po okresie abstynencji.