

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Badanie mechanizmów zaangażowanych w powstawanie zmian neuroadaptacyjnych po przewlekłym oraz ostrym podaniu mefedronu u myszy.

2. Czas trwania projektu 2017-2021

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) mephedrone, NO, sensitization, depression, anxiety

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.

Z badań statystycznych wynika, że około jedna czwarta populacji dorosłych używało narkotyków w ciągu swojego życia. Coraz częściej pojawiają się nowe środki psychoaktywne, takie jak np. mefedron. Jest to półsyntetyczny związek, pochodna katynonu (naturalnego, amfetaminopodobnego alkaloidu, występującego w świeżych liściach i nasionach afrykańskiej rośliny *Catha edulis*). Co więcej, badania ankietowe w Polsce z 2013 roku wskazują, że wśród osób w wieku 18-19 lat 1% zażywało mefedron [Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, 2015]. Ponieważ jak dotąd istnieje niewiele danych literaturowych na temat aktywności farmakologicznej mefedronu, celowe wydaje się przeprowadzenie badań behawioralnych, które mogłyby dostarczyć nowych informacji na temat mechanizmu jego działania i roli różnych układów neuroprzekaźnikowych w uzależniającym działaniu

mefedronu. Celem doświadczenia są badania podstawowe z zakresu układu nerwowego. Oceniane będzie zaangażowanie szlaku L-arginina:NO:cGMP w ośrodkowe efekty mefedronu u myszy po jego przewlekłym podaniu. Wiadomo, że tlenek azotu (NO) wpływa na różne procesy zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jak dotąd nie ma doniesień na temat udziału NO w procesach neuroadaptacyjnych po przewlekłym podawaniu mefedronu, stąd celowe wydaje się podjęcie tego typu badań podstawowych. Mogą one pomóc w zrozumieniu dokładnego mechanizmu jego działania, co może się przyczynić do rozwoju farmakoterapii leczenia uzależnienia i zatrucia mefedronem. Na początku przeprowadzona będzie procedura 1 w celu ustalenia metodyki badania objawów odstawiennych z wykorzystaniem testów stosowanych rutynowo do określenia czy substancja ma potencjał depresyjny czy przeciwdepresyjny u myszy i testu do oceny zachowań lękowych u myszy. Czynności będą przeprowadzone po trzech różnych okresach odstawienia (48 h, 7 dni, 14 dni). Następnie, po określeniu czasu odstawienia mefedronu, odbędą się doświadczenia z zastosowaniem ww. testów po podaniu przewlekłym mefedronu z modulatorami układu

L-arginina:NO:cGMP (procedury 2-6). Dodatkowo wykonane będą testy na rozwój i ekspresję sensytyzacji na aktywność hiperlokomotoryczną po przewlekłym podaniu mefedronu w połączeniu modulatorem układu L-arginina:NO:cGMP 7-nitroindazolu, jako kontynuacja badań już przeprowadzonych badań z wniosku o numerze zgody 77/2016 z dnia 21.01.2016 r. Wykonane będą również testy behawioralne z zastosowaniem po podaniu ostrym mefedronu (procedura 9).

Literatura:

Vardakou, I.; Pistos, C.; Spiliopoulou, Ch., Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone
Toxicology Letters Volume: 201, Issue: 3, March 25, 2011, pp. 191-195

Schifano, Fabrizio; Albanese, Antonio; Fergus, Suzanne; Stair, Jackie L.; Deluca, Paolo; Corazza, Ornella; et. al., Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. Psychopharmacology Volume: 214, Issue: 3, April 2011, pp. 593 - 602

Meng, Harry; Cao, James; Kang, Jiesheng; Ying, Xiaoyou; Ji, Junzhi; Reynolds, William; Rampe, David, Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat
Toxicology Letters Volume: 208, Issue: 1, January 5, 2012, pp. 62-68

Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Goigny M, Sievertsson T, Nyberg F, Yoshitake T., Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. Br J Pharmacol. 2011 Dec;164(8):1949-58.

European Drug Report 2013: Trends and developments. EMCDDA, Lisbon, May 2013. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2013> (dostęp 26.10.2016)

Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, 2014 National Drug Report (2013 data) to the EMCDDA by the Polish Reitox Focal Point. „POLAND” New Development, Trends and in-depth information on selected issues. Warsaw, Poland 2015.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

580 myszy Albino Swiss, samce dorosłe

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie: w badaniach umożliwiających ocenę działania związków na ośrodkowy układ nerwowy oraz ich wpływu na zachowania depresyjne zastąpienie zwierząt doświadczalnych innym materiałem doświadczalnym jest niemożliwe. Ponadto, w toku przygotowywania wniosku badawczego, sprawdzono obecny stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych Scopus i Google Scholar wykorzystując słowa kluczowe, takie jak: mephedrone sensitization, mephedrone tolerance, mephedrone, mephedrone depression, mephedrone anxiety, locomotor activity, nitric oxide.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że zebrany materiał badawczy ze względu na niewielką ilość danych nie pozwala stwierdzić jaki jest wpływ wybranych neuroprzekaźników/neuromodulatorów na tolerancję, sensytyzację, wystąpienie objawów depresyjnych i lęku po przewlekłym i ostrym podaniu mephedronu ocenianych w zwierzęcych modelach doświadczalnych. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie wiedzy

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

teoretycznej w zakresie aktywności biologicznej mefedronu i udziału wybranych substancji w mechanizmie ośrodkowego działania mefedronu oraz umożliwi zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na opracowaniu nowych metod terapii uzależnień.

Ograniczenie: zaplanowana grupa doświadczalna będzie liczyć po 10 osobników. Jest to mała liczba zwierząt w grupie, ale pozwala na uzyskanie wiarygodnych danych, umożliwiających opracowanie statystycznie wyników (analiza wariancji jedno- i dwuczynnikowa przy użyciu testów post-hoc Dunnett`s, Tukey`s i Barlett`s). Jedna grupa myszy w procedurach 1-6 jest poddana kilku testom behawioralnym po kolei w celu ograniczenia ilości użytych zwierząt.

Udoskonalenie: zastosowanie przesiewowych testów Porsolta, ST, EPM który daje dość jednoznaczne wyniki oceniające działanie ośrodkowe substancji u gryzoni. Badania są mało inwazyjne, nie powodujące uszkodzenia ciała, wykonywane tylko jeden raz u tych samych osobników.