

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **”Efekt rozerwania wiązania podjednostki GLUN2B z białkiem rusztowania komórkowego PSD95 po dożylnych wielokrotnych podaniach peptydu TAT-NR2B9c na nawroty zachowań poszukiwawczych u szczurów- kontynuacja badań ”**

2. Czas trwania projektu: 12 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): uzależnienie, kokaina, NMDA, GluN2B, PSD95

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.

Uzależnienie od kokainy jest poważnym i nawracającym zaburzeniem psychiatrycznym, w którym epizodyczne zażywanie narkotyków szybko staje się kompulsywnym zachowaniem z utratą kontroli nad jego przyjmowaniem. Liczne dowody wskazują na to, że glutamatergiczne receptory NMDA należą do kluczowych elementów powyższych zmian. Nasza hipoteza zakłada, że molekularne mechanizmy związane z receptorami NMDA w okresie abstynencji kokainowej mogą być krytycznymi markerami kontroli szybkości i siły zachowania poszukiwawczego i nawrotu do nałogu. W ostatnich badaniach wykazano zmiany ekspresji podjednostek receptora NMDA między innymi GLUN2B u zwierząt z historią kokainy w okresie wymuszonej jej abstynencji. Dlatego też słuszne wydaje się zastosowanie aktywnego peptydu penetrującego przez błony komórkowe w celu rozerwania wiązania podjednostki GLUN2B z białkiem rusztowania komórkowego (PSD95) do odwracania zmian ujawnionych podczas abstynencji kokainowej. W tym celu u zwierzęta z historią samopodawania kokainy lub/i soli fizjologicznej (szczury *Yoked*) będą testowane w nawrotach zachowań poszukiwawczych. Uzyskanie

danych z proponowanego projektu pozwoli na określenie roli podjednostki GLUN2B receptora NMDA w modulowaniu nawrotów zachowań poszukiwawczych kokainy u szczurów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

96 zwierząt – szczur wędrowny

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

1. Zastąpienie

W celu zweryfikowania hipotezy badawczej nie można zastosować metody wykluczającej wykorzystanie zwierząt doświadczalnych. Zastosowanie zwierząt w planowanym doświadczeniu pozwoli na poznanie działania badanej substancji na cały organizm i będące podstawą jego funkcjonowania tkanki, a także wzajemne interakcje między nimi. Badania takie są niemożliwe przy zastosowaniu procedur *in vitro* czy *in silico*. Planowane badania dotyczą mechanizmów uzależnienia więc wymagają użycia zwierząt z odpowiednio wysoko zorganizowanym układem nerwowym, porównywalnym z człowiekiem. Dlatego nie można ich przeprowadzić na bezkręgowcach, roślinach ani hodowlach komórkowych.

2. Ograniczenie

Do doświadczeń wybrano szczury wędrowne z uwagi na opracowany i stosowany model doświadczalny. Na ograniczenie liczby wykorzystanych zwierząt pozwalają także inne czynności minimalizujące zmienność, a zwiększające powtarzalność pomiarów (stabilna pasza, zrównoważone środowisko, jednorodność grup badanych pod względem wieku, masy ciała oraz płci (samce), równy okres kwarantanny, ten sam/znany eksperymentator, zachowanie reżimu czasowego procedur). Doświadczenia na szczurach dają bardziej spójne i porównywalne wyniki w porównaniu do myszy. W celu uzyskania wiarygodnie istotnych statystycznie wyników grupy doświadczalne liczyć będą 9 osobników w grupach Yoked saline i 15 w grupach aktywnie samopodających zwierząt/grupę. Taka liczebność grup została ustalona na podstawie wcześniejszych obserwacji w badaniach z udziałem grup aktywnie samopodających kokainę oraz zwierząt biernie otrzymujących sól fizjologiczną.

3. Udoskonalenie

Zastosowane metody badawcze tj. dożylnie samopodawanie zostały wybrane tak aby ograniczyć do minimum albo eliminować ból, cierpienie. Model dożylnego samopodawania jest najnowocześniejszą i trafną metodą oceny pozytywnych efektów substancji uzależniających u zwierząt, mający na celu odzwierciedlenie uzależnienia u ludzi (*face validity*- podobieństwo czynników wywołujących uzależnienie, *predictive validity* – podobieństwo odpowiedzi na standardowe leczenie, *construct validity* – podobieństwo fizjologicznych lub psychologicznych mechanizmów uzależnienia). Stosowany obecnie zwierzęcy model w badaniach mechanizmu nagrody opiera się na metodzie warunkowania instrumentalnego, gdzie zwierzę samo decyduje o dostarczeniu sobie badanego środka, reguluje jego ilość i rozkład wzmocnień w czasie. Opracowane instrukcje postępowania zapewnią ich regularny i powtarzalny sposób wykonania co ogranicza stres u zwierząt.

Wszystkie czynności będą wykonywane przez znanego zwierzętom i doświadczanego eksperymentatora lub osobę uczestniczącą.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

- X TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.