

## Streszczenie popularno-naukowe

Uzależnienia są poważnym problemem, prowadzą do destrukcji życia rodzinnego, zawodowego, utraty więzi społecznych i wzrostu przestępczości, co wiąże się z zagrożeniami dla zdrowej części społeczeństwa. Mimo prowadzonych od lat badań nadal nie dysponujemy skuteczną terapią. Wciąż nie umiemy znaleźć odpowiedzi na kluczowe pytanie, dlaczego spośród osobników biorących narkotyki tylko niewielki odsetek uzależnia się, podczas gdy pozostali mogą latami brać „bezkarnie”. Uświadomienie sobie zróżnicowanej podatności na uzależnienie i tego, że jej uwzględnienie ma zasadnicze znaczenie dla interpretacji wyników spowodowało zmiany w metodyce badań podstawowych. Na przykład, żeby wyodrębnić szczury biorące w sposób kontrolowany od tych biorących kompulsywnie (odpowiedniki brania rekreacyjnego i uzależnienia), do oceny efektów wywoływanych przez substancje uzależniające u zwierząt zaczęto używać kryteriów nawiązujących do tych stosowanych u ludzi. To podejście prowadzi do lepszego modelowania uzależnienia i umożliwi badania nad odmiennością efektów biologicznych powstających u osobników opornych (doraźne efekty zmieniające stan emocjonalny, przemijające dzięki aktywnym procesom neuroadaptacyjnym, co umożliwia zachowanie kontroli) i u osobników podatnych na uzależnienie (trwale zaburzenia prowadzące do utraty kontroli, brania kompulsywnego i destrukcji w wielu obszarach życia). Ma to kluczowe znaczenie, ponieważ identyfikacja różnic między osobnikami opornymi i podatnymi przybliży zrozumienie, które ze zmian wywoływanych substancjami uzależniającymi determinują uzależnienie.

**Uzasadnienie podjęcia badań:** Prezentowany projekt włącza się w główny nurt badań mający na celu wyjaśnienie, dlaczego tylko niewielki odsetek biorących uzależnia się, podczas gdy ogromna większość pozostaje oporna. Dwa zasadnicze pytania to: jakie czynniki determinują podatność na uzależnienie i czym różnią się efekty biologiczne substancji psychoaktywnych u osobników podatnych i opornych na uzależnienie. Odpowiedzi na pierwsze z nich trzeba poszukiwać u osobników nieuzależnionych, których mózgi nie zostały jeszcze trwale zmienione przyjmowaniem narkotyków. Do tego konieczna jest możliwość przewidywania podatności na uzależnienie. W prowadzonych ostatnio badaniach wykazaliśmy, że szczury wykazujące słabą sensytyzację indukowanej amfetaminą odpowiedzi wokalizacji ultradźwiękowej o modulowanej częstotliwości (FM 50-kHz USV – służy do porozumiewania się m. in. gryzoni, uważana jest obecnie za najlepszy wskaźnik stanu emocjonalnego, porównywany do wywiadu z pacjentem) chętniej samopodają tę substancję. To sugeruje, że spośród nich będą się wywodziły osobniki podatne na uzależnienie. Obserwowane międzyosobnicze zróżnicowanie i wewnątrzosobnicza stałość tej cechy stwarzają nadzieję, że może być ona predyktorem podatności na uzależnienie. Odpowiedzi na drugie z tych pytań chcemy poszukiwać porównując różnice w odpowiedzi biologicznej u osobników, u których po długotrwałym samopodawaniu amfetaminy powstało uzależnienie lub nie.

**Celem prezentowanego tu projektu są:** (i) weryfikacja użyteczności predyktora opartego o sensytyzację odpowiedzi FM 50-kHz USV na amfetaminę i badanie czy zróżnicowanie skłonności do sensytyzacji jest uwarunkowane genetycznie, (ii) poszukiwanie różnic neurobiologicznych z wykorzystaniem znakowania białkowych markerów neuroplastyczności takich jak FosB, BDNF, a także oznaczeń uwalniania niektórych neuroprzekazników u szczurów uzależnionych i opornych na uzależnienie oraz (iii) analiza zmian FM 50-kHz USV zachodzących w trakcie długotrwałego samopodawania amfetaminy z uwzględnieniem osobniczej podatności na rozwój uzależnienia

**Planowane badania:** (i) kategoryzacja szczurów na podstawie sensytyzacji indukowanej amfetaminą odpowiedzi FM 50-kHz USV; (ii) weryfikacja efektywności predykcji na podstawie oceny uzależnienia po 70-ciu sesjach samopodawania; (iii) pomiary i analiza FM 50-kHz USV podczas samopodawania i po zakończeniu samopodawania z uwzględnieniem różnic w podatności na uzależnienie; (iv) wykonanie analiz biochemicznych (mikrodializy) i immunohistochemicznych u osobników podatnych i opornych po zakończeniu wytwarzania uzależnienia; (v) hodowla selekcyjna (5 pokoleń) szczurów skłonnych i opornych na sensytyzację indukowanej amfetaminą FM 50-kHz USV oraz ocena efektów na podstawie uzależnienia wytworzonego u 5. pokolenia podczas długotrwałego samopodawania.