

### ***Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza***

Rozwój uzależnienia związany jest z funkcjonalnymi zmianami obszarów mózgu zaangażowanych w poszukiwanie nagrody oraz uczenie się. Jednym z proponowanych mechanizmów tych zmian jest przebudowa istniejących połączeń synaptycznych. Molekularne i komórkowe podłoże tego procesu jest ciągle słabo poznane. Celem projektu jest weryfikacja hipotezy mówiącej, iż ***przebudowa cytoszkieletu aktynowego w zakręcie zębatym hipokampa kontroluje przebudowę połączeń synaptycznych i poszukiwanie alkoholu w czasie odstawienia***. Hipoteza ta została postawiona w oparciu o analizę literatury oraz nasze badania, które pokazały że odstawienie alkoholowe podnosi poziom spolimeryzowanej aktyny (F-aktyny) i kofiliny, która jest białkiem regulującym polimeryzację aktyny, w zakręcie zębatym hipokampa, a także powoduje przebudowę kolców dendrytycznych w tym obszarze.

### ***Zastosowana metoda badawcza/metodyka***

Proponowane badania zostaną wykonane z użyciem myszy C57BL/6 oraz myszy transgenicznych. Zachowania związane z uzależnieniem od alkoholu, w tym odstawienie alkoholowe, będziemy testować w automatycznych klatkach, IntelliCage. Rolę zakrętu zębatego w regulacji nawrotu alkoholowego będziemy testować poprzez podanie do zakrętu wirusów AAV (ang. *adeno-associated virus*) kodujących białko DREADD (ang. *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*). Wirusy te pozwalają na chemogenetyczną kontrolę aktywności zakrętu zębatego u myszy w czasie treningu w klatkach IntelliCage. Rolę cytoszkieletu aktynowego w regulacji poszukiwania alkoholu w odstawieniu będziemy testować z użyciem wirusów AAV kodujących zmutowaną i natywną formę białka kofilina. Zmiany morfologiczne kolców dendrytycznych będziemy analizować korzystając z myszy Thy1-GFP, zaś zmiany funkcjonalne zakrętu zębatego poprzez analizy elektrofizjologiczne (torowanie i wzmocnienie synaptyczne) ścieżki przesywającej na skrawkach z mózgow mysich.

### ***Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa***

Uzależnienie od alkoholu jest jednym z poważnych problemów współczesnego społeczeństwa. Dzięki badaniom wielu grup badawczych wiemy, że podłożem uzależnienia są zmiany funkcjonalne mózgowego układu nagrody. Jednocześnie molekularne podłoże tych zmian jest ciągle słabo poznane. W konsekwencji brak jest skutecznej farmakoterapii uzależnienia.

Badania przeprowadzone w projekcie pogłębią wiedzę na temat molekularnego i komórkowego podłoża zachowań związanych z uzależnieniem od alkoholu, a w szczególności rzucą nowe światło na tak ważne problemy biologiczne jak udział zakrętu zębatego hipokampa w regulacji poszukiwania alkoholu.

### ***Współpraca międzynarodowa***

W niniejszym projekcie połączymy doświadczenie światowej sławy ekspertów prof. Teda Abela i dr. Roberta Havekesa w analizie szlaków molekularnych kontrolujących przebudowę cytoszkieletu aktynowego i kolców dendrytycznych, oraz doświadczenie dr Radwańskiej w analizie zwierzęcych modeli uzależnienia od alkoholu. W projekcie skorzystamy z narzędzi molekularnych- wirusów AAV kodujących kofilinę, testowanych przez dr Havekesa, oraz doświadczenia Teda Abela w analizie elektrofizjologicznej hipokampa.