

Nowe psychoaktywne substancje (NPS) jest to potoczna nazwa różnego rodzaju produktów zawierających związki psychoaktywne, które do niedawna nie znajdowały się na liście środków kontrolowanych przez ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii. Jedną z takich substancji jest mefedron (RS) -1-(4-metylofenilo)-2-metyloaminopropan-1-on (inne nazwy: 4-metylometkatynon, 4-MMC, M-CAT), półsyntetyczny związek należący do pochodnych katynonu. Mefedron jest pochodną fenyloetylaminy podobnie jak metamfetamina (N-metylo-1-phenylpropan-2-aminy; MET), czy jak należy zaznaczyć w kontekście planowanych badań - metylenodioxymetamfetamina [1-(benzo [d] [1,3] dioksolo-5-ylo)- N-metylopropan-2-amina; MDMA]. Mefedron, przez długi czas, był łatwo dostępny w sprzedaży zarówno internetowej oraz w niektórych sklepach, tzw. „smart shops”. Wzrost jego popularności w Europie i poza jej granicami zaowocował śmiertelnymi przypadkami wśród nadużywających go nastolatków. W Polsce mefedron został zdelegalizowany 25 sierpnia 2010 r., co niestety tylko nieznacznie ograniczyło jego sprzedaż, która przeniosła się m.in. do Internetu. Jak donoszą dane epidemiologiczne, mefedron jest jednym z najczęściej używanych narkotyków, tak jak marihuana, kokaina czy MDMA.

Mefedron, podobnie do innych substancji psychoaktywnych, w tym MDMA, podwyższa poziom dopaminy, a także noradrenaliny i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. Dlatego też, nadużywanie tej substancji może powodować rozwój uzależnienia. Proces uzależnienia jest związany z zaburzeniami funkcji układu nagrody. Układ ten składa się obszaru nakrywki brzusznej, dającej projekcje do jądra półleżącego tworząc układ mezolimbiczny i do kory przedczołowej tworząc drogę mezokortykalną. W procesy uzależnienia zaangażowane są również ciało migdałowate i hipokamp. Oprócz neuronów dopaminergicznych tworzących szlak mezokortykolimbiczny, rolę w rozwoju uzależnień odgrywa neuroprzebieżność glutaminianergiczne, GABA-ergiczne, serotoninerdyczne, endokanabinoidowe oraz układ endogennych opioidów. Jednakże neurofarmakologiczny profil działania mefedronu pozostaje nieprzebadany. Jedynie kilka badań z wykorzystaniem zwierzęcych modeli doświadczalnych dotyczy wpływu tego związku na przebieżność dopaminergiczne, noradrenergiczne czy serotoninerdyczne. Wciąż jednak brakuje badań dotyczących roli neuroprzebieżności GABA-ergicznej i glutaminianergicznego w działaniu nagradzające mefedronu.

W prezentowanym projekcie badawczym zaplanowano interdyscyplinarne badania, których celem będzie ocena zaangażowania neuroprzebieżności GABA-ergicznej i glutaminianergicznego w mechanizmy leżące u podstaw uzależnienia od mefedronu. W badaniach behawioralnych użyte zostaną związki wpływające na w/w neuroprzebieżność: antagonistą receptorów NMDA – memantyna, a także agonista receptorów GABA_B (baklofen) oraz pozytywny modulator receptorów GABA_B (GS39783). Jednocześnie wiadomo, że stres jest jednym z głównych czynników zwiększonego ryzyka rozwoju uzależnień i ich nawrotów. W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, iż chroniczny oraz jednorazowy stres może nasilić zarówno behawioralne, jak i neuronalne skutki wywołane podaniem nikotyny. Jednocześnie, brakuje danych literaturowych dotyczących wpływu stresu na działanie nagradzające mefedronu. Dodatkowo, wykazano, że stosowanie MDMA indukuje wyraźne efekty prospołeczne. MDMA zwiększa wrażliwość dotykową, nasila zachowania socjalne oraz wyzwala uczucia empatyczne u ludzi, a także wywołuje efekty prospołeczne u szczurów w teście interakcji społecznej. Biorąc pod uwagę podobieństwo strukturalne i tym samym podobne mechanizmy działania mefedronu i MDMA postanowiliśmy przebadać również wpływ mefedronu na zachowania socjalne. Ponieważ działanie nagradzające substancji psychoaktywnych może być różnie wyrażone w zależności od płci, planujemy również ocenić nagradzający wpływ mefedronu zarówno u samców, jak i samic szczurów szczepu Wistar.

Ocena mechanizmów działania uzależniającego, zachowań socjalnych oraz wpływu czynników stresowych na działanie nagradzające mefedronu będzie możliwa dzięki wykorzystaniu testu warunkowanej preferencji (CPP) i jego modyfikacji, a także nieinwazyjnych, przyżyciowych metod obrazowania metabolicznego tj. spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) oraz techniki transferu saturacji przez wymianę chemiczną (CEST) oraz badań wolumetrycznych. W szczególności zrealizujemy istniejące, oraz rozwinemy nowe metody MRS w ujęciu ilościowym dla stężenia kwasu glutaminowego i kwasu γ -aminomasłowego, jak również porównamy pomiary stężenia neuroprzebieżników *in vivo* do zastosowanych technik analitycznych *ex vivo*.