

Do podjęcia zaplanowanych badań zainspirował nas niezwykle aktualny i rosnący na całym świecie problem związany z zażywaniem nowych substancji psychoaktywnych (NPS), potocznie określanych jako „dopalacze”, oraz zagrożenia związane z zażywaniem tych substancji. Zażywane NPS, głównie przez młodych ludzi, może prowadzić do rozwoju wielu zaburzeń w wieku dorosłym, m. in. zaburzeń psychicznych (depresja, lęk), zaburzeń uczenia się i pamięci, impulsywności oraz skłonności do nadużywania różnych substancji psychoaktywnych. Co więcej, zatrucia tymi substancjami stanowi coraz większy problem i dotyczą szczególnie młodzieży.

Syntetyczne pochodne  $\beta$ -katynonu to nowe substancje o działaniu psychostymulującym należące do grupy NPS. Związki te wykazują znaczne podobieństwo strukturalne do amin katecholowych oraz egzogennych substancji pobudzających OUN: amfetaminy, metamfetaminy, efedryny, 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (ekstazy). Do najpopularniejszych  $\beta$ -katynonów zaliczany jest mefedron (4-MMC, 4-metylometkatynon). Chociaż został wprowadzony na rynek substancji psychoaktywnych kilka lat temu (2009 r.) ciągle należy do najczęściej nadużywanych substancji. Skutki zażycia mefedronu to pobudzenie, euforia, gonitwa myśli, słowotok oraz sny prawie na jawie. Obok objawów somatycznych i euforycznego wpływu na psychikę, zażywanie mefedronu może powodować szereg objawów niepożądanych, od drżenia rąk aż po zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne czy psychiczne, szczególnie w przypadku długotrwałego zażywania tej substancji. Wiadomo, że te efekty mefedronu związane są z aktywacją przekąźnictwa dopaminergicznego, serotonergicznego i noradrenergicznego w strukturach mezolimbicznych, jednak ciągle ukazują się publikacje podkreślające jego nowe mechanizmy działania.

Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) należą do nadrodziny wielodomenowych cynkowych enzymów proteolitycznych i dzielą się na 6 grup. Najbardziej skomplikowaną strukturę wśród MMP posiadają gelatynazy, które stanowią największą grupę MMP w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Jedną z gelatynaz jest MMP-9. Najnowsze badania wskazują na istotną rolę MMP-9 w procesie rozwoju OUN, szczególnie we wczesnym okresie po urodzeniu, zwanym "okresem krytycznym", poprzez swoją zdolność do kontrolowania synaptogenezy, wydłużania wypustek nerwowych oraz mielinizacji. MMP-9 tworzy kompleks z endogennym tkankowym inhibitorem, TIMP-1. Główną biologiczną funkcją TIMP-1 jest hamowanie aktywności MMP-9, która, jeśli nie jest dostatecznie szybko hamowana, może uszkadzać tkanki. Biorąc pod uwagę fakt zwiększonej ekspresji i aktywności MMP-9 w licznych stanach patologicznych, w tym zaburzeniach neuropsychiatrycznych i uzależnieniach od substancji psychoaktywnych, nie może być wykluczony jej udział w efektach mefedronu.

**Celem przedstawionego projektu badawczego jest zbadanie wpływu mefedronu, podawanego szczurom (samce) w okresie dorastania, na zmiany fenotypowe u osobników dorosłych. W tym celu przeprowadzone zostaną: a) badania behawioralne, aby określić wpływ podawania mefedronu młodym osobnikom na zachowanie zwierząt młodych i dorosłych, b) badania neurochemiczne w celu określenia roli MMP-9 w powstawaniu tych zmian oraz c) eksperymenty farmakologiczne z wykorzystaniem podań do określonych struktur mózgu, adenowirusowego wektora (tkankowego inhibitora MMP-9 - AdRSVTimp1) w celu wywołania nadekspresji TIMP-1, aby potwierdzić/wykluczyć udział MMP-9 w powstawaniu tych zmian.**

Projekt realizowany będzie w trzech etapach: w pierwszym etapie będzie zbadany poziom MMP-9 w różnych strukturach mózgu szczurów młodych, po jednorazowym (10 mg/kg, ip, dzień życia 31 - PND31) i wielokrotnym (10 mg/kg, ip, 3 x dziennie przez 7 dni) podawaniu mefedronu (PND37), oraz u szczurów dorosłych (PND 65), które w wieku dorastania otrzymywały mefedron (PND30-36). W drugim etapie przeprowadzone zostaną badania behawioralne. Oceniane będzie zachowanie szczurów młodych i dorosłych w testach oceniających pobierania pokarmu, uczenie i pamięć (test labiryntu kołowego Barnes'a), działanie nagradzające/motywacyjne (test warunkowanej preferencji miejsca) oraz aktywność lokomotoryczna. W trzecim etapie badań efekty te będą modyfikowane (PND58) wywołaniem nadekspresji TIMP-1 przez podanie (do wybranych struktur mózgu) wektora wirusowego – AdRSVTimp-1, który hamuje aktywność MMP-9. Następnie, oceniany będzie jeszcze raz poziom MMP-9 (PND65) w wybranych strukturach mózgu szczurów dorosłych. Ponownie przeprowadzone zostaną także badania behawioralne.

Realizacja projektu dostarczy nowych informacji na temat działania mefedronu, jednej z najczęściej nadużywanych substancji psychoaktywnych. Projekt ten:

- 1) znacznie poszerzy dotychczasową wiedzę na temat mechanizmu działania mefedronu, skutków jego nadużywania w okresie dorastania na powstawanie różnych stanów patologicznych OUN w życiu dorosłym;
- 2) dostarczy nowych informacji na temat działania mefedronu;
- 3) poszerzy dotychczasową wiedzę na temat MMP-9 i jej roli w działaniu substancji psychoaktywnych, w tym mefedronu;
- 4) przedstawiony projekt badawczy jest interdyscyplinarny; podejmuje eksperymenty behawioralne i neurochemiczne, czyli oprócz obserwacji zmian w zachowaniu zwierząt projekt zakłada, przynajmniej częściowe, wyjaśnienie mechanizmów, które są za nie odpowiedzialne;
- 5) niniejsze badania mogą przyczynić się do opracowania nowych strategii zwalczania patologii wynikających z nadużywania mefedronu;
- 6) przedstawiony projekt ma charakter czysto teoretyczny, ale wyniki uzyskanych badań mogą okazać się niezwykle cenne, zarówno dla nauk toksykologicznych i farmakologicznych, ale także dla innych dziedzin nauki, np. ochrony zdrowia.

Badania te przeprowadzone będą w różnych ośrodkach badawczych w Polsce (Lublin, Kraków). Osoby biorące udział w projekcie od lat prowadzą badania naukowe, a każde z przypisanych zadań stanowi dominujący nurt badawczy danej jednostki, co zwiększa szanse na pomyślną realizację planowanych badań.