

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU**

Benzodiazepiny to grupa leków o działaniu przeciwlękowym, nasennym, przeciwdrgawkowym, amnestycznym i miorelaksacyjnym. Przyłączając się do miejsca benzodiazepinowego na receptorze GABA<sub>A</sub> związanym z kanałem chlorkowym zwiększają powinowactwo kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) do receptora, prowadząc do hiperpolaryzacji neuronów. Pomimo, że kliniczne aspekty działania benzodiazepin, w tym ich wysoki potencjał uzależniający, są znane, leki te są często nadużywane. Badania epidemiologiczne wskazują, że mogą być przewlekle stosowane przez 2-7,5% populacji w krajach rozwiniętych. Benzodiazepiny są często przepisywane jako leki wspomagające w terapii zaburzeń depresyjnych i lękowych związanych ze stresem, a trudności w ich odstawieniu są istotnym problemem klinicznym przyczyniającym się do pogorszenia objawów oraz spadku jakości życia. Poszukiwanie neurobiologicznego podłoża tych zjawisk jest więc szczególnie istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej i wprowadzenia nowych metod profilaktyki uzależnienia.

Osoby nadużywające BZD wyróżniają się gorszymi strategiami radzenia sobie ze stresem, wyższym poziomem lęku i objawów depresyjnych oraz kumulacją niekorzystnych wydarzeń życiowych w dzieciństwie i młodości, natomiast takie cechy, jak pasywność i zależność wiążą się z trudnościami w przerwaniu ich stosowania. Zwierzęta, podobnie jak ludzie, różnią się między sobą wzorcami zachowań w odpowiedzi na stres, których podłoże neurobiologiczne związane jest min. z odmiennościami w reaktywności układu nagrody i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Dlatego wykorzystanie modeli zwierzęcych może być pomocne w badaniu znaczenia molekularnego podłoża różnic indywidualnych w odpowiedzi na przewlekły stres dla podatności na uzależnienie od benzodiazepin.

Głównym celem projektu jest poszukiwanie wzorców zachowań i molekularnych wskaźników, które odróżniałyby osobniki bardziej podatne na rozwój uzależnienia od benzodiazepin oraz afektywne skutki ich długotrwałego podawania w zwierzęcym modelu stresu przewlekłego. Zamierzamy zbadać podłoże neurobiologiczne różnic indywidualnych w odpowiedzi na przewlekły stres, ich wpływ na reakcję na benzodiazepiny, jak również na behawioralne i molekularne skutki ich przewlekłego podawania oraz tendencje do ich utrzymywania się po ich odstawieniu. Kluczowym punktem projektu będzie określenie znaczenia dysfunkcji układu GABA-ergicznego i jej potencjalnych związków ze zmianami aktywności endogennego układu opioidowego, układu dopaminergicznego oraz osi PPN w kontekście podatności na uzależnienie od benzodiazepin.

Jako, że stres może być czynnikiem wyzwalającym wiele zaburzeń psychicznych, w projekcie będą również badane mechanizmy epigenetyczne, reprezentujące kluczowy mechanizm, w jakim czynniki środowiskowe mogą regulować ekspresję genów. Na tym polu badań rola mikroRNA - małych niekodujących RNA wpływających na ekspresję genów na poziomie post-translacyjnym wydaje się być szczególnie interesująca. Uzyskane w projekcie wyniki będą istotne dla zrozumienia mechanizmów uzależnienia od benzodiazepin. Poza tym, określenie znaczenia czynników epigenetycznych, w tym mikroRNA, może dostarczyć całkowicie nowych informacji w tym obszarze badań oraz stanowić podstawę do poszukiwania „biomarkerów” zaburzeń psychicznych związanych ze stresem i uzależnieniem od substancji psychoaktywnych o wysokim potencjale zastosowania klinicznego.