

## Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

### Titel

Studier av mekanismer involverade i korsensensivering hos beroendeframkallande droger.

### Sökord (key words, max 5)

Alkohol, beroende, nikotin, sensitisering, mikrodialys

### Syftet med försöket (enligt artikel 5 Direktiv 2010/63/EU)

Syftet är att studera de mekanismer som är inblandade i så kallad korsensensivering hos beroendeframkallande droger, vilket innebär att ett utvecklat beroende till exempelvis nikotin under tonåren (adolescens) kan påverka utvecklandet av annat drogberoende senare i livet. Projektet är fokuserat kring att studera hur råttor som sensitiserats till nikotin under adolescens förhåller sig till andra beroendeframkallande substanser, såsom alkohol och kokain i vuxen ålder. Råttorna kommer därför att sensitiserats till nikotin under adolescens och sedan få självadministrera alkohol eller kokain i vuxen ålder. Projektet syftar också till att undersöka om dessa förändringar i beteende kan härledas till en förändrad neurokemisk transmission, vilket kommer att studeras med hjälp av in vivo mikrodialys. Samt så syftar projektet också till att studera vilka mekanismer som ligger bakom sensitisering och om detta fenomen går att förhindra med farmakologisk behandling.

### Beskriv försökets mål (de vetenskapliga frågorna, eller de vetenskapliga, kliniska behoven som ska mötas)

Projektet syftar till att studera hur s.k. sensitisering till en beroendeframkallande substans kan påverka beroendet till en annan beroendeframkallande drog, så kallad korsensensivering. När beroendeframkallande substanser administreras för första gången ökar den motoriska aktiviteten hos djur och vid en upprepade administrering ökar denna motoriska aktivitet gradvis. Detta fenomen kallas sensitisering och mekanismer involverade i sensitisering tros ha stor betydelse för varför man utvecklar ett beroende till substansen. Grundprincipen för att studera sensitisering till de lokomotorstimulerande effekterna av en substans är att man sensitiserar råttan samtidigt som man farmakologiskt försöker förhindra utveckling eller uttryck av detta fenomen. Man tror att vissa delar av hjärnans nervceller bygger om sig och dessa förändringar kvarstår under lång tid efter avslutad drogadministrering, hos råttor upp till flera månader. I takt med att djurens motorik ökar på grund av nikotininjektioner får djuren samtidigt ett förändrat beteende i olika tester (ex så kallad upphöjd plusmaze), där djuren uppvisar ett förändrat beteende, såsom en ökad impulsivitet.

Vi och andra grupper har tidigare visat att dagliga injektioner av nikotin ökar motoraktiviteten hos råttor för att efter 3-4 veckor plana ut på en förhöjd effekt. Det är väl dokumenterat att denna tydliga effekt fås just vid upprepade dagliga injektioner av nikotin (så kallad intermittent administrering), som skall efterlikna ett cigarettmissbruk, jämfört med en kronisk administrering (exempelvis via administrering genom inopererad osmotisk pump). Det verkar också finnas ett samband för i vilken ålder man först blir exponerad till nikotin och långtidseffekter av sensitiseringen och korsensensivering. Detta kan jämföras med humana studier där man ser ökad känslighet för drogens långvariga effekter under tonåren (adolescens). Att försöka förstå mekanismerna som är involverade i sensitisering skulle kunna bidra till utvecklingen av läkemedel för att hjälpa människor att inte återfalla i missbruk, samt att öka förståelsen för hur ett "lättare" missbruk av ex nikotin kan leda till missbruk av tyngre droger såsom kokain och amfetamin.

### Vilka potentiella nyttor förväntas komma ur försöket (vilka vetenskapliga framsteg kommer att nås, hur kan människor eller djur dra nytta av försöket)?

Vi hoppas att försöken skall leda till en ökad kunskap kring hur exponering till droger (och då nikotin i synnerhet) i tonåren kan ge en ökad känslighet till annat drogmissbruk senare i livet och hur/om detta går att förebygga eller reverseras med farmakologisk terapi. Och vilka molekylära mekanismer som orsakar denna förväntade ökade känslighet. Något som skulle kunna vara till stor nytta för människor med en missbruksproblematik och i utvecklingen av nya terapier mot drogberoende.

### Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Råttor, 400 st.

### Vilka är de förväntade negativa effekterna på djuren och vilken är den förväntade svårhetsgraden?

Det finns få förväntade negativa effekter av våra försök då djuren tycks tolerera metoderna väl. Försöken har en måttlig svårhetsgrad.

### 3R-aspekter

#### 1. Ersätta (Replace)

Beskriv varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte kan användas

Vi studerar drogberoende och mekanismer som är involverade i utvecklingen av ett beroende, vilka är komplicerade processer som involverar flera olika regioner och system i hjärnan. Detta gör det svårt att använda ett djurfritt alternativ då de avancerade processer som återfinns i en hjärna och som även gör forskningen så svår, inte återfinns i ett djurfritt alternativ (såsom

cellkulturer). När ett beroende utvecklas så uppstår också cellulära förändringar som kan orsakas av kompensatoriska mekanismer från andra intilliggande system och regioner, något som man heller inte skulle kunna studera utan hjälp från ett helt intakt fysiologiskt system.

## 2. Begränsa (Reduce)

Förklara hur man har försäkrat sig om att använda så få djur som möjligt.

Då vi använder en väl etablerad art för denna typ av forskning finns det stora mängder referensmaterial att basera försöken på, något som direkt minskar behovet av stor gruppstorlek. Samt så baseras studierna på ett mycket robust och väldokumenterat fenomen, nikotinsensitivering, som vi vet i vilken grad det uppstår och gör att det krävs färre djur för att se en tydlig effekt.

## 3. Förfina (Refine)

Förklara valet av art och varför den valda djurmodellen är den mest förfinade. Beskriv de insatser som gjorts för att minimera välfärdskostnaderna för djuren.

Vi har valt att utföra studierna på råttor då det är den art som använts mest i beroendeforskning och därmed finns ett stort referensverk att jämföra våra resultat med. Fenomenet vi studerar i denna studie, nikotinsensitivering, är dessutom mer tydligt i råttor än vad det är hos exempelvis mus. Vilket gör att vi kan använda ett lägre antal djur. Samt så har råttan goda egenskaper såsom bra storlek och är mycket trevlig att hantera, vilket lämpar sig väl för våra försök.

## Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand  Ja  Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat