

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola czynników środowiskowych w utrzymaniu adaptacyjnej zmienności tempa życia u ssaczego holobiontu: badania oparte o ewolucję eksperymentalną

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): mikrobiom, ograniczenie kaloryczne, metabolizm, ewolucja

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **A**

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Współczesna medycyna i ekologia w coraz większym stopniu uznają, że efekty środowiskowe działające na wczesnym etapie życia, a nawet u rodziców, mają ogromne znaczenie dla całego życia zarówno człowieka jak i zwierząt (np. ryzyko rozwoju choroby metabolicznej). Podobnie, rośnie świadomość ogromnej roli jaką odgrywają zasiedlające organizm symbiotyczne bakterie (mikrobiom), nie tylko w procesie trawienia, ale też poprzez wpływ na różnorodne procesy metaboliczne, regulację nerwowo-hormonalną, aż do modyfikacji behawioru. Zarówno podatność na wpływ warunków środowiskowych jak i interakcje między mikrobiomem a gospodarzem warunkowane są genetycznie determinowanymi cechami osobnika. Można przypuszczać, że szczególne znaczenie ma tempo metabolizmu osobnika. Celem projektu będzie zbadanie jak ewolucyjna zmiana wydolności metabolicznej wpływa na zdolność do radzenia sobie zwierząt w trudnych warunkach środowiskowych oraz jaką rolę w dostosowaniu zwierząt do panującego otoczenia odgrywa mikrobiom jelitowy. Badania zostaną wykonane na unikatowym w skali światowej modelu eksperymentalnej ewolucji: nornicach rudych (*Myodes glareolus*) z linii selekcionowanych w kierunku wysokiej wydolności metabolicznej i z nieselekcionowanych linii kontrolnych. W kilku eksperymentach zbadany zostanie efekt ograniczenia

kalorycznego na funkcjonowanie i skład mikrobiomu u osobników dorosłych nie rozmnażających się, a następnie wpływ takiego ograniczenia na etapie wczesnego życia (prenatalnym lub neonatalnym) oraz u osobników młodocianych, na sprawność fizjologiczną i mikrobiom po osiągnięciu dojrzałości płciowej i u potomstwa, a także różnice między liniami w reakcji na taką manipulację. Uzyskane wyniki pozwolą odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób interakcje między metabolizmem gospodarza, mikrobiomem i warunkami środowiskowymi doświadczanymi w ciągu życia wpływają na funkcjonowanie i sprawność małych ssaków.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

1152 osobniki; nornica ruda (*Myodes glareolus*)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych Web of Science i Scopus. Wykorzystano słowa kluczowe:

microbiom, hologenome, bacterial symbionts, calorie restriction, prenatal stress, neonatal stress, metabolic rate, aerobic capacity, experimental evolution, artificial selection i inne (w różnych ich kombinacjach logicznych)

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzono że:

A/ Literatura dotycząca kwestii będących przedmiotem przedkładanego projektu jest ogromna i zawiera tysiące publikacji, co świadczy o rozpoznawaniu problematyki jako bardzo ważnej.

B/ Jednakże, brak jest badań, w których ewolucja mikrobiomu ssaków badana była warunkach rygorystycznych eksperymentów ewolucyjnych. Niedostatek takich właśnie badań wskazywany jest przez autorów innych prac jako istotna luka. Brak też jest informacji o tym, czy i jak warunkowane genetycznie różnice między osobnikami tego samego gatunku ssaków przekładają się różnice we wrażliwości na skutki ograniczenia kalorycznego, a w szczególności jakie są skutki takiego ograniczenia dla wydolnościowych cech fizjologicznych, związanych ze sprawnością organizmu, zarówno u tych samych osobników na późniejszym etapie życia, jak i u ich potomstwa. Wreszcie, badania w tej dziedzinie są bardzo silnie ograniczone do wykonywanych na kilku standardowych modelach zwierzęcych (głównie myszach laboratoryjnych). Nasz eksperyment, prowadzony na nielaboratoryjnym gatunku gryzonia, jest unikatowy w skali światowej. Brak jest więc w literaturze danych pozwalających na udzielenie odpowiedzi na pytania stawiane w tym projekcie, a szereg aspektów naszego projektu ma charakter pionierski.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Poznanie związku między ewolucją wysokiego tempa metabolizmu tlenowego i wydolnościowych cech fizjologicznych, a ewolucją mikrobiomu jelitowego. Wyniki badań przyczynią się do pionierskiego

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

udokumentowania koncepcji ewolucji hologionu.

B/ Poznanie związku między genetycznie determinowanymi różnicami w tempie metabolizmu a wrażliwością na skutki ograniczenia kalorycznego, przejawiające się także w następnym pokoleniu. Kwestia ta ma istotne znaczenie nie tylko w kontekście badań z dziedziny fizjologii ekologicznej i ewolucyjnej (główny obszar zainteresowania tego projektu), ale badań biomedycznych.

C/ Projekt należy do domeny badań podstawowych, więc nie zakłada uzyskania bezpośrednich korzyści praktycznych. Jednakże, uzyskane wyniki mogą się okazać wartościowe także z punktu widzenia badań biomedycznych, a w szczególności ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i innych schorzeń cywilizacyjnych, związanych zarówno z radykalnymi zmianami diety (np. nieograniczony dostęp do wysokokalorycznego pokarmu u osób z populacji, w których w poprzednich pokoleniach zasoby były ograniczone) jak i trybem życia (mała aktywność).

Zasady 3R uwzględniono w następującym zakresie:

- „Zastąpienie”: Jak wyjaśniono w punkcie 6A wniosku, projekt ma na celu zbadanie mechanizmów związanych z działaniem całego „holobiontu”, a więc organizmu jako całości łącznie mikroorganizmami dla których jest gospodarzem. Odpowiedzi na takie pytanie nie da się uzyskać wykonując badania „in vitro”, ani nie mogą być zastąpione badaniami na bezkręgowcach, które nie mogą stanowić dobrego modelu w przypadku pytań dotyczących reakcji na stres w okresie prenatalnym u ssaków (a więc procesów związanych zarówno ze specyfiką fizjologii reprodukcji jak i ze złożonością reakcji behawioralnych).

- „Ograniczenie”: Jak wyjaśniono obszernie w punkcie 6A wniosku, eksperymenty selekcyjne z zasady wymagają wykorzystania dużej liczby zwierząt. Zmniejszenie tej liczby byłoby niecelowe, gdyż wyniki nie mogłyby być konkluzywne. Jednakże, część procedur wykonywana będzie na samicach, które w ramach głównej hodowli wyprowadziły już przynajmniej jeden miot i zostały (w ramach procedur hodowlanych) już przeznaczone do likwidacji. Tak więc te procedury nie będą wymagały produkowania dodatkowych zwierząt wykorzystywanych w badaniach.

- „Udoskonalenie”: Zasada ta została zrealizowana przez modyfikację typowej procedury pomiaru metabolizmu wysiłkowego na bieżni respirometrycznej, co pozwoliło na złagodzenie dotkliwości tego pomiaru. Wszystkie trzy główne eksperymenty w których zastosowane będzie ograniczenie kaloryczne (najbardziej dotkliwy etap procedur) będą poprzedzone badaniami pilotowymi, mającymi na celu ustalenie takich warunków, w których występują obserwowalne efekty ograniczenia kalorycznego, ale nie występuje deterioracja zwierząt.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.