

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Wpływ podań fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym na dojrzewanie mózgu i zachowanie dorastających zwierząt**

2. Czas trwania projektu: 8 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) fluoksetyna u dzieci i młodzieży, neurorozwój, plastyczność mózgu, depresja, lęk

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

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.

Zaburzenia nastroju i lękowe u dzieci i młodzieży są dużym i niepokojąco nasilającym się problemem społecznym. Obecnie jednym z niewielu leków dopuszczonych do stosowania u dorastających osób w terapii lęku i depresji jest fluoksetyna, lek przeciwdepresyjny z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs). Niemniej jednak w latach 1990 pojawiły się doniesienia, że SSRIs mogą nasilać symptomy depresyjne i zwiększać liczbę samobójstw u młodzieży. Spowodowało to wprowadzenie obostrzeń w ich stosowaniu oraz konieczność monitorowania zachowania pacjentów. Jednak wciąż uważa się, że pozytywne efekty terapeutyczne stosowania fluoksetyny w młodym wieku przeważają nad negatywnymi skutkami ubocznymi. Niemniej jednak brakuje szerszej wiedzy o tym jak terapia zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży z użyciem fluoksetyny interferuje z przebiegającymi u nich w tym czasie procesami intensywnego dojrzewania mózgu i jakie mogą być jej długofalowe konsekwencje. Celem doświadczenia jest zbadanie wpływu wielokrotnych podań fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym (w modelu szczurzym) na procesy dojrzewania mózgu, w tym, na liczbę komórek nerwowych i glejowych, ekspresję genów i białek związanych z plastycznością

synaptyczną, przeżywalnością i apoptozą komórek oraz na procesy funkcjonalnej plastyczności synaptycznej u dorastających zwierząt. Planowane jest również sprawdzenie, czy podania fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym wpływają na zachowania lękowe oraz te przypominające symptomy depresji oraz na pamięć o zdarzeniach awersyjnych u adolescentów. Opisywane doświadczenie może wywołać umiarkowane niekorzystne oddziaływanie na dobrostan lub ogólny stan zwierząt. Jednak uzyskane wyniki pozwolą na znaczne rozwinięcie wiedzy dotyczącej bezpieczeństwa stosowania fluoksetyny u dorastających osobników.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

521 szczurów wędrownych

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

1. Uwzględnienie zasady zastąpienia

Planując projekt badawczy i doświadczenie sprawdzono istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem w piśmiennictwie naukowym. Na podstawie przeszukanej literatury stwierdzono, że niestety, niemożliwe jest zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów projektu bez wykorzystania zwierząt. W celu modelowania wpływu leków przeciwdepresyjnych na rozwój i dojrzewanie mózgu oraz na symptomy przypominające depresję, lęk i strach nie jest też możliwe zastąpienie zwierząt kręgowych zwierzętami o niższym stopniu rozwoju, gdyż wyższy stopień rozwoju mózgu i co za tym idzie zdolność do przejawiania pewnych specyficznych zachowań są kluczowe dla osiągnięcia celu doświadczenia. Z wykorzystaniem obecnie dostępnych metod *in vitro*, czy też *in silico* wciąż trudno jest badać wpływ substancji psychoaktywnych na rozwój mózgu w poszczególnych jego fazach. Model podań fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym szczura jest szeroko stosowanym w nauce modelem używanym do oceny skutków zarówno pozytywnych jak i negatywnych stosowania tego leku. Tak samo planowane testy behawioralne są również dobrze zwalidowanymi i powszechnie stosowanymi w badaniach podstawowych metodami do oceny symptomów przypominających depresję, lęk i pamięć o traumie. Zatem uzyskane wyniki badań można będzie odnosić do już zgromadzonej wiedzy o wpływie fluoksetyny na funkcje mózgu, co pozwoli na jej dalsze poszerzenie szczególnie w aspekcie bezpieczeństwa stosowania fluoksetyny u dorastających osobników.

2. Uwzględnienie zasady ograniczenia

Liczba zwierząt planowanych do wykorzystania w doświadczeniu została ograniczona do liczby pozwalającej na osiągnięcie określonych celów badawczych i bazuje na dostępnej literaturze z zakresu wykorzystania zwierzęcych modeli do badań nad neurorozwojem i farmakologią chorób psychicznych.

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

Liczba zwierząt zaproponowana w doświadczeniu uwzględnia zarówno specyfikę rozrodu szczurów, jak również ich odpowiedź na działanie czynników środowiskowych i pozwala na osiągnięcie wyników istotnych statystycznie.

3. Uwzględnienie zasady udoskonalenia

Proponowany model podań fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym jest oparty o stosunkowo umiarkowaną procedurę, w porównaniu do bardziej dotkliwych modeli dostępnych w literaturze. Ponadto, młode zwierzęta pozyskiwane są z hodowli własnej, co zapobiega narażeniu ich na stres transportu, w okresie tuż po odstawieniu od matek. Wszystkie czynności w procedurach, w tym podania fluoksetyny młodym zwierzętom, będą wykonywane przez doświadczonych eksperymentatorów tak aby zminimalizować poziom dystresu u zwierząt. Po zakończeniu procedur, zwierzęta zostaną uśmiercone i pobrane z nich będą tkanki, które zostaną zabezpieczone na poczet analiz biochemicznych, takich jak Western blot, RTqPCR, ELISA oraz innych projektów czy prób metodycznych.

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.