

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Udział stresu retikulum endoplazmatycznego w powstawaniu zaburzeń behawioralnych u zwierząt poddanych stresowi we wczesnym okresie życia**

2. Czas trwania projektu: 16 miesięcy

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): wczesny stres, zaburzenia nastroju, lęk, stres retikulum endoplazmatycznego, kora przedczołowa

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.

Badania kliniczne wskazują, że stres we wczesnym okresie życia osobnika zwiększa ryzyko depresji i lęku w okresie późniejszym. Uważa się, że wczesny stres zaburza procesy rozwoju i dojrzewania mózgu ale nie są znane pierwotne mechanizmy odpowiedzialne za te zaburzenia. Najnowsze badania wskazują, iż takim pierwotnym mechanizmem może być stres retikulum endoplazmatycznego (ER) i związana z nim odpowiedź na niepoprawnie zwinięte białka (UPR). Procesy te wpływają na przeżywalność i dobrostan komórek. Dotychczasowe badania naszej Pracowni wykazały, że wczesny stres, modelowany za pomocą procedury separacji osesków szczurzych od matki, wpływa na procesy dojrzewania przyśrodkowej kory przedczołowej, czyli regionu mózgu związanego z rozwojem zaburzeń nastroju i lękowych. Jednocześnie stres separacji zmienia ekspresję genów związanych ze stresem ER i UPR oraz procesami dojrzewania kory przedczołowej, a podanie inhibitora stresu ER, odwraca część tych efektów. Sugeruje to, że stres ER i UPR mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu zaburzeń dojrzewania kory u zwierząt stresowanych i potencjalnie mieć wpływ na ich zachowanie. Zatem celem planowanego doświadczenia stało się zbadanie roli stresu ER i UPR w powstawaniu zaburzeń behawioralnych u zwierząt separowanych od matki. Planujemy blokować efekty separacji od matki poprzez podanie inhibitora stresu ER, a następnie zbadać zachowania lękowe oraz te przypominające symptomy depresji i manii u zwierząt w okresie przedadolescencyjnym i w dorosłości. Planowane doświadczenie może wywołać umiarkowane

niekorzystne oddziaływanie na dobrostan lub ogólny stan zwierząt. Jednak uzyskane wyniki pozwolą na znaczne rozwinięcie wiedzy dotyczącej etiologii i patomechanizmów zaburzeń nastroju i lęku oraz zwiększą świadomość społeczną dotyczącą skutków wczesnej traumy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

1000 szczurów wędrownych

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Planując projekt badawczy i doświadczenie sprawdzono istniejący stan wiedzy w zakresie objętym wnioskiem w bazach danych PUBMED, Google Scholar, Web of Science. Wykorzystano następujące słowa klucze: early-life stress, maternal separation, neurodevelopment, endoplasmic reticulum stress, unfolded-protein response, apoptosis, proliferation, prefrontal cortex, mood disorders, anxiety, adolescence, sucrose preference, forced swim test, amphetamine-induced locomotor activity, light-dark box exploration.

1. Uwzględnienie zasady zastąpienia

Na podstawie przeszukanej literatury stwierdzono, że niestety niemożliwe jest zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów tego projektu bez wykorzystania zwierząt. W celu modelowania etiologii oraz dynamiki rozwoju chorób psychicznych nie jest możliwe zastąpienie zwierząt kręgowych zwierzętami o niższym stopniu rozwoju. Co więcej, badany model wczesnego stresu w znacznym stopniu oparty jest na interakcji matka-potomstwo. Ze względu na fakt ograniczonego rozwoju więzi matki z potomstwem u gatunków niższych, do modelowania powyższych interakcji powszechnie wykorzystuje się w nauce gryzonie (w tym szczury). Z wykorzystaniem obecnie dostępnych metod *in vitro*, czy też *in silico* wciąż trudno jest badać etiologię czy patofizjologię chorób psychicznych. Model separacji od matki jest dobrze zwalidowanym i od lat szeroko stosowanym w nauce modelem wczesnej traumy. Tak samo planowane testy behawioralne są również dobrze zwalidowanymi i powszechnie stosowanymi w badaniach podstawowych metodami do oceny symptomów przypominających depresję, manię i lęk. Zatem uzyskane wyniki badań można będzie odnosić do już zgromadzonej wiedzy. Najświeższe dane literaturowe pozwalają na postawienie hipotezy, że stres ER i UPR może wiązać się z patofizjologią depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Nie mniej wiedza na ten temat jest znikoma. Brak jest danych dotyczących roli stresu ER i UPR w powstawaniu zaburzeń behawioralnych u zwierząt. Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na rozwinięcie wiedzy dotyczącej patomechanizmów zaburzeń nastroju i lęku..

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 stresem, neurorozwojem i etiologią chorób psychicznych. 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 przy zastosowaniu

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

wieloczynnikowej analizy wariancji. Po zakończeniu procedur, zwierzęta zostaną uśmiercone i pobrane z nich będą różne tkanki, które zostaną zabezpieczone na poczet doświadczeń biochemicznych (analiza Western blot, RT qPCR, ELISA), innych projektów czy prób metodycznych.

3. Uwzględnienie zasady udoskonalenia

Proponowany przez nas model wczesnego stresu postnatalnego jest oparty o stosunkowo umiarkowaną procedurę separacji od matki, w porównaniu do bardziej dotkliwych modeli dostępnych w literaturze. Stosowana przez nas procedura może być niewątpliwie stresem dla obu stron. Jednakże w środowisku naturalnym taka separacja nie jest czymś rzadkim, występuje wtedy gdy matka wyrusza na poszukiwanie pokarmu. Zwierzęta są stresowane, w stopniu, który pozwala na wywołanie odpowiednich deficytów, jednak należy podkreślić, że odbywa się to w warunkach zbliżonych do naturalnego gniazda.

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.