

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Rola współzależnej sygnalizacji receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ w hipokampalnej odpowiedzi na stres**

2. Czas trwania projektu: **3 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **hipokamp, serotonina, stres**

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.

Długotrwała ekspozycja organizmu na stres jest uważana za jedną z przyczyn schorzeń afektywnych takich jak depresja czy choroba afektywna dwubiegunowa. Mimo wielu lat badań nad patofizjologią zaburzeń afektywnych wciąż nie znamy dokładnych fizjologicznych zależności między ekspozycją na stres a rozwojem depresji. Proponowany cykl eksperymentów ma na celu zbadanie czy i w jaki sposób podniesiony poziom hormonu stresu kortykosteronu wpływa na funkcjonowanie dwóch receptorów dla neuroprzekaźnika zwanego serotoniną. Zaburzenia w pracy układu serotoninowego występują przy zmianach patofizjologicznych wywołanych długotrwałym stresem. Badane receptory serotoninowe – 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇ – mają udokumentowany udział w regulacji nastroju i funkcji poznawczych, a zmiany w ich ekspresji w różnych obszarach mózgu towarzyszą rozwojowi zaburzeń w modelach zwierzęcych długotrwałego stresu. W proponowanych eksperymentach z wykorzystaniem zwierzęcego modelu nieadaptowalnego stresu jakim są wielokrotne podania kortykosteronu planuje się zbadać czy i w jaki sposób funkcja receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT₇ jest ze sobą związana w strukturze mózgu zwanej

hipokampem, którego funkcje związane są zarówno z pamięcią i uczeniem się jak i z przetwarzaniem bodźców emocjonalnych. Badania będą służyły weryfikacji hipotezy, zgodnie z którą pod wpływem chronicznego stresu receptory te wchodzi w interakcję tworząc tzw. heterodimery, co znacząco upośledza działanie receptora 5-HT_{1A}, którego aktywność jest silnie powiązana z regulacją nastroju i działaniem leków przeciwdepresyjnych. Zidentyfikowanie procesu interakcji jak również zwiększonej heterodimeryzacji receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ pod wpływem długotrwałego stresu umożliwi rozwój nowych farmakoterapii zaburzeń afektywnych nakierowanych na regulację stopnia heterodimeryzacji, co może znacząco poprawić stan zdrowia pacjentów z lekooporną depresją, którym nie pomaga aktualnie dostępna gama antydepresantów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa *mus musculus*: 454 osobniki

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Podczas przygotowania projektu badawczego sprawdzona została istniejąca wiedza w zakresie objętym wnioskiem badawczym w piśmiennictwie naukowym.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na ustalenie fizjologicznej ścieżki modulacji aktywności hipokampa przez receptor 5-HT₇, jak również zbadanie funkcjonalnych i strukturalnych aspektów interakcji receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ w warunkach fizjologicznych i po chronicznie podniesionym poziomie kortykosteron. Ponadto umożliwi zastosowanie uzyskanej wiedzy w poszukiwaniu sposobów zapobiegania zaburzeniom związanym z przewlekłym stresem

Uwzględnienie w doświadczeniu zasad 3R:

1. Zastąpienia

Niestety, niemożliwe jest zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów opisanego projektu bez wykorzystania zwierząt. W celu określenia roli współzależnej sygnalizacji receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ w hipokampie w warunkach fizjologicznych i w odpowiedzi na wielokrotne podania kortykosteronu nie jest możliwe zastąpienie zwierząt kręgowych innymi zwierzętami. Z wykorzystaniem obecnie dostępnych metod *in vitro*, czy też *in silico* wciąż trudno jest badać skomplikowane zależności jono- i metabotropowej aktywacji wielu podtypów neuronów w sieciach

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

neuronalnych tworzących hipokamp.

2. Ograniczenia

Wnioskowana liczba zwierząt wynika z konieczności zapewnienia uzyskania wiarygodnych ocen istotności statystycznej wyników doświadczenia. Eksperyment zaplanowano z troską o wykorzystanie jak najmniejszej liczby zwierząt gwarantującej uzyskanie wiarygodnych wyników oraz w oparciu o dane literaturowe. Dalsza redukcja liczby zwierząt niesie ryzyko otrzymania nieprawdziwych wyników.

3. Udoskonalenia

Proponowany schemat eksperymentalny jest oparty o umiarkowaną procedurę. Czynności w procedurach zostały zaplanowane w taki sposób, aby wywołać odpowiednie deficyty, jednocześnie redukując dyskomfort zwierząt do minimum. Zaplanowane eksperymenty elektrofizjologiczne umożliwiają bardzo precyzyjną rejestrację aktywności pojedynczych komórek nerwowych w utrzymywanych przy życiu skrawkach tkanki mózgowej.

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.