

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

„Ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na ekspresję neuropeptydu S i receptora NPSR w strukturach mózgowia szczurów poddanych ekspozycji na stres we wczesnym okresie życia”

2. Czas trwania projektu: **1 rok 8 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **stres we wczesnym okresie życia, neuropeptyd S, leki przeciwdepresyjne**

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.

Celem badań będzie ocena wpływu leków stosowanych w zaburzeniach depresyjnych i lękowych na ekspresję neuropeptydów, tj. neuropeptydu S (NPS) oraz receptora NPSR w strukturach mózgowia dorosłych samców szczurów narażonych na czynnik stresowy we wczesnym okresie życia (separacja potomstwa od matki).

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że neuromodulacja NPS/NPSR jest zaangażowana w regulację stanów emocjonalnych (Xu i wsp., 2004). W ostatnim czasie postulowano, że ekspresja

mRNA NPS może zmieniać się u samców szczurów poddanych przewlekłej ekspozycji na działanie leków przeciwdepresyjnych (Pałasz i wsp., 2016). Neuropeptyd S i jego receptor (NPSR) obecne są w strukturach pnia mózgu odpowiedzialnych za syntezę głównego neurohormonu/neuoprzekaźnika regulującego nastrój – serotoniny. Jak wiadomo, badane leki przeciwdepresyjne: escitalopram i wenlafaksyna ingerują w stężenia serotoniny w przestrzeniach synaptycznych, stąd zmiana ekspresji neuropeptydu S i/lub jego receptora (NPSR) wydaje się prawdopodobna i analiza tych zależności uzasadniona. Wiadomo też, że agoniści receptorów 5-HT (np. 8-OH-DPAT) poprzez pobudzenie autoreceptorów w pniu mózgu mogą modulować aktywność układów neuropeptydowych (Pesonen i wsp., 1991; Currie i Coscina, 1998).

W eksperymencie zastosowany zostanie model stresu we wczesnym okresie życia. Polega on na separacji potomstwa od matki (360 minut dziennie), od 2 do 15 dnia rozwoju postnatalnego. Podczas gdy zwierzęta osiągną dojrzałość płciową (2,5 miesiąca) podawane będą leki przeciwdepresyjne lub sól fizjologiczna (przez 21 dni). 24 godziny po podaniu ostatniej dawki leku zwierzęta zostaną uśmiercone w celu pobrania struktur mózgowia do badań histologicznych. Mózgi zostaną podzielone na trzy części [A-część przednia (opuszka węchowa – ważna struktura w patofizjologii depresji u szczurów); B-część środkowa (podwzgórze, ciała migdałowe – struktury odpowiedzialne za produkcję neurohormonów, regulację zachowań lękowych); C-część tylna (pień mózgu – miejsce produkcji NPS oraz neuoprzekaźników)]. Wyizolowane części mózgowia zostaną poddane obróbce, zgodnie z protokołami stosowanymi od lat w Zakładach Farmakologii i Histologii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Gatunek: Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*)

Szczep: Wistar

Liczba szczurów w całym doświadczeniu: 54

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

¹

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

Ocena związku pomiędzy zmianami w aktywności układu neuropeptydu S i receptora NPSR pod wpływem ekspozycji na działanie leków przeciwdepresyjnych w modelu doświadczalnym stresu we wczesnym okresie życia jest niemożliwa do wykonania stosując metody *in vitro* (zgodnie z zasadą zastąpienia). Jedynie badania na zwierzętach doświadczalnych pozwalają na ocenę zmian zachodzących w mózgowiu, a więc również w układzie neuropeptydu S pod wpływem złożonego, wieloczynnikowego mechanizmu działania stresu.

Planowane badania zostaną wykonane na 54 szczurach. Liczebność ta jest niezbędna do uzyskania znamienności statystycznej otrzymanych wyników badań (zasada ograniczenia). Użycie mniejszej liczby zwierząt powodowałoby ryzyko konieczności powtórzenia eksperymentu.

Proponowane badania zostały zaplanowane zgodnie z zasadą udoskonalenia. Szczury w trakcie doświadczenia będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku. Wzbogacenie środowiska będzie stosowane w okresie adaptacji do warunków zwierzętarni (przez 7 dni). Jednakże potem, ze względu na model badania oceniający efekt działania stresu, nie jest możliwe stosowanie wzbogacenia środowiska. Czynności (1, 2, 3) będą wykonywane na szczurach tak, by zminimalizować ryzyko odczuwania bólu fizycznego i cierpienia. Szczury będą pod opieką weterynaryjną, a w razie potrzeby przewidziano zastosowanie wcześniejszego, humanitarnego zakończenia procedury.

Jeżeli podczas obserwacji badacze zaobserwują cierpienie zwierząt procedura zostanie przedwcześnie zakończona.

Lista objawów będących podstawą decyzji o przedwczesnym uśmierceniu szczura (przed planowanym zakończeniem eksperymentu):

- ostry ból (np. wokalizacja przy ruchu, kulenie się, obrona przed dotknięciem, leżenie nietypowo-długotrwałe)
- zapalenie, infekcja (np. krwimocz, ropomocz, wydzielina z oczu i nosa, z dróg rodnych)
- uraz
- znaczące zaburzenia zachowania (np. samookaleczenia)

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE