

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Wpływ stresu prenatalnego i stresu w życiu dorosłym na rozwój demencji starczej w przebiegu choroby Alzheimera oraz cukrzycy typu 2.**

2. Czas trwania projektu **39 miesięcy**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) stres prenatalny, choroba Alzheimera, cukrzyca typu 2

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.

Znaczne wydłużenie średniej długości życia oraz wzrost liczby osób w podeszłym wieku we współczesnych społeczeństwach stwarzają potrzebę zrozumienia biologicznego podłoża dysfunkcji kognitywnych towarzyszących zarówno normalnym, jak i patologicznym procesom starzenia. Spośród patologicznych zaburzeń funkcji poznawczych najczęściej obserwuje się te związane z chorobą Alzheimera, która dotyka 17% osób powyżej 65 roku życia. Wykazano, że również u osób cierpiących na cukrzycę typu 2 występuje wyraźne przyspieszenie związanych z wiekiem deficytów poznawczych, o podłożu odbiegającym jednak znacznie od choroby Alzheimera. U osób cierpiących na cukrzycę typu 2 demencji starczej towarzyszą głównie dysfunkcje naczyniowe przy braku powstawania złogów beta-amyloidu charakterystycznych dla choroby Alzheimera. Dane epidemiologiczne oraz badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych wskazują na to, że niekorzystne czynniki środowiskowe, w tym stres w okresie prenatalnym, mogą sprzyjać powstawaniu zaburzeń neuropsychiatrycznych w życiu dorosłym. Dlatego też celem obecnego projektu jest ocena:

- 1) czy i w jakim stopniu stres prenatalny wpływa na rozwój demencji starczej w przebiegu choroby Alzheimera i cukrzycy typu 2,
- 2) czy efekt stresu prenatalnego jest modulowany przez działanie dodatkowych czynników stresogennych występujących w życiu dorosłym,
- 3) czy stres prenatalny i/lub czynnik stresogenny (dieta wysokotłuszczowa) w dorosłym życiu prowadzą do zaburzeń ścieżki insulinowej w mózgu sprzyjających rozwojowi choroby Alzheimera i demencji towarzyszącej cukrzycy typu 2.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa (*Mus musculus*): 440 zwierząt

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

\_\_EBSCO; \_\_PUBMED; \_\_Google Scholar; \_\_AGRICOLA; \_\_ScienceDirect; \_\_Web of Science (JCR);

Wykorzystałam słowa kluczowe:

stres prenatalny/ choroba Alzheimera/ cukrzyca typu 2/ zaburzenia kognitywne/ demencja starcza/ mutacje genu App/ dieta wysokotłuszczowa/ mysi model choroby Alzheimera/cukrzycy typu 2

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

Dane epidemiologiczne oraz badania prowadzone na modelach zwierzęcych wskazują na to, że negatywne bodźce, w tym stres w okresie prenatalnym, mogą stanowić istotny czynnik prowadzący do powstawania chorób metabolicznych i naczyniowych w okresie dorosłości oraz starzenia się. Dlatego też zasadnym wydaje się przyjęcie hipotezy badawczej, która zakłada, że działanie stresu prenatalnego (lub stresu prenatalnego w połączeniu z innym negatywnym bodźcem w życiu dorosłym) ma istotny wpływ na wystąpienie oraz przebieg demencji związanej z chorobą Alzheimera oraz z cukrzycą typu 2. Sugerujemy, że stres prenatalny sprzyja rozwojowi patologicznych procesów w starości poprzez indukcję zaburzeń epigenetycznych w rozwijającym się mózgu. Zarówno choroba Alzheimera, jak i cukrzyca typu 2 stanowią poważny problem we współczesnych, starzejących się społeczeństwach, przez co zrozumienie przyczyn i biologicznego podłoża związanych z nimi zaburzeń kognitywnych wydaje się zadaniem niezwykle ważnym i potrzebnym.

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli:

- na behawioralną weryfikację roli stresu prenatalnego w powstawaniu oraz rozwoju deficytów kognitywnych w procesach normalnego starzenia, jak i demencji związanej z chorobą Alzheimera oraz z cukrzycą typu 2,
- na poznanie roli dodatkowych bodźców działających w życiu dorosłym w powstawaniu zmian wywołanych stresem prenatalnym, a więc w okresie rozwoju mózgu. Pozwoli to na połączenie obszarów badawczych z zakresu neurorozwoju i neurodegeneracji.
- Zaplanowane w projekcie badania biochemiczne pozwolą na bezpośrednie powiązanie obserwowanych deficytów behawioralnych z zaburzeniami na poziomie molekularnym.
- Spodziewamy się, że uzyskane w trakcie realizacji projektu wyniki pozwolą zaproponować nowe, innowacyjne punkty uchwytu dla terapii demencji występującej w przebiegu choroby Alzheimera i cukrzycy typu 2.

Uwzględnienie w projekcie zasad zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia:

**Zastąpienie:** Modelowanie występujących u ludzi chorób Alzheimera i cukrzycy typu 2 wymaga użycia zwierząt o wysoko rozwiniętym i zorganizowanym układzie nerwowym. Dlatego też do zaplanowanych doświadczeń niezbędne jest wykorzystanie myszy, których nie da się zastąpić prymitywnymi organizmami bezkręgowymi lub zastosowaniem metod *in vitro*.

**Ograniczenie:** Na podstawie naszego dotychczasowego doświadczenia, a także wnikliwie przestudiowanych danych literaturowych ustalono minimalne liczebności grup badawczych pozwalające na otrzymanie wiarygodnych, rzetelnych i statystycznie istotnych wyników.

**Udoskonalenie:** W projekcie postanowiono wykorzystać jako model choroby Alzheimera transgeniczne myszy APP<sup>NL-F/NL-F</sup>, u których metodą *knock-in* do genu prekursora beta-amyloidu (*App*) zostały wprowadzone dwie ludzkie patogenne mutacje: Szwedzka „NL” i Iberyjska „F”. Myszy te stanowią wyjątkowo cenny, unikatowy i obecnie zdecydowanie najlepszy model choroby Alzheimera, a użycie ich do badań zagwarantuje wysoką wartość poznawczą otrzymanych wyników.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.