

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Poszukiwanie skutecznej farmakoterapii zespołu stresu pourazowego – uzupełnienie badań”.
2. Czas trwania projektu: **12 miesięcy**
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **zespół stresu pourazowego, modele zwierzęce, model pojedynczego przedłużonego stresu, myszy CD-1,**
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): **A**
 5. A. Badania podstawowe
 6. B. Badania translacyjne lub stosowane
 7. C. Badania mające na celu zachowanie gatunku
 8. D. Badania z zakresu medycyny sądowej
 9. E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich
 10. 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
 11. 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.

Zespół Stresu Pourazowego (ang. *Postraumatic Stress Disorder, PTSD*) jest złożonym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (zaburzeniem psychiatrycznym), spowodowanym wystąpieniem w przeszłości skrajnie stresującej sytuacji, która przewyższa zdolności adaptacyjne organizmu i jest źródłem nasilających się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego w przyszłości (tj. długo po ustaniu stresującej sytuacji). W terapii *PTSD* stosuje się przede wszystkim leki przeciwdepresyjne (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny), a także leki przeciwlękowe z grupy benzodiazepin. Po odstawieniu leków problem powraca, a nawet przy kontynuacji leczenia pożądany efekt utrzymuje się u <30% pacjentów. Co więcej, terapia benzodiazepinami może prowadzić do lekozależności i nasila utrwalenie negatywnych wspomnień. Obecnie większość ekspertów odradza stosowania tych leków.

Celem naszego badania jest zbadanie aktywności kilku związków u myszy po indukcji modelu

imitującego symptomatologię *PTSD* z wykorzystaniem analizy behawioralnej. Pragniemy odnaleźć nowe potencjalne drogi terapii tego schorzenia oraz dowiedzieć się więcej o samym jego przebiegu. Obecny projekt bada aktywność wybranych agonistów dopaminergicznych w mysim modelu *PTSD*. Dotychczasowe badania wykazały obiecującą aktywność wybranych leków/związków, ale zarówno dokładniejsze poznanie, jak i weryfikacja obserwowanej aktywności, wymagają przedsięwzięcia dodatkowych badań. W tym celu zostanie oceniona dynamika zmian w obieraniu strategii radzenia sobie z nieuniknionym stresorem (interpretowana także jako potencjalna aktywność przeciwdepresyjna), a także potencjalna agitacja psychomotoryczna, która może towarzyszyć terapii lekami/związkami nasilającymi aktywność dopaminergiczną. Test ten jest niezbędny, aby wykluczyć obserwowanie fałszywie pozytywnych wyników innych wykonanych badań.

Neurotransmisja dopaminergiczna jest jedną z komponent długotrwałego wzmocnienia i osłabienia synaptycznego, które są kluczowe w procesie warunkowania reakcji strachu, jej konsolidacji i wygaszaniu. Ponieważ jej nasilenie w zależności od występowania (kompleks ciała migdałowatego/rejony kory przedczołowej) mogą dwójako wpływać na ww. procesy, nie można jednoznacznie odpowiedzieć jakiego typu manipulacja będzie skuteczniejsza w modelach *in vivo*. Poprzednie badania wstępnie określiły pożądany typ mechanizmu farmakologicznego, ale aby zweryfikować te wnioski niezbędne jest wykonanie dodatkowych testów. Doniesienia naukowe i doświadczenie klinicystów wskazują na potrzebę dokładniejszego poznania aktywności potencjalnych leków, które mogłyby stanowić nowe opcje terapeutyczne zespołu stresu pourazowego, np. benzodiazepiny, które były chętnie włączane do terapii ze względu na działanie uspokajające i przeciwlękowe okazały się (pomimo pozornej skuteczności) nasilać konsolidację pamięci strachu (bodziec bezwarunkowy—warunkowy) co w rezultacie powoduje długoterminowe pogorszenie rokowań pacjentów i paradoksalnie nasila objawy choroby, przede wszystkim po odstawieniu leków. Ten przykład potwierdza, że pochopne wdrożenie do terapii leków, które z pozoru łagodzą niektóre objawy, może paradoksalnie zmniejszyć skuteczność terapii, co również dotyczy leków/związków modulujących neurotransmisję dopaminergiczną.

Doświadczenie będzie źródłem nowej wiedzy na temat zarówno skuteczności wybranych leków w zwierzęcym modelu *PTSD* jak i samego modelu imitującego *PTSD*, co w przyszłości będzie determinować kolejne kierunki badań. Dlatego, przedstawione cele mają zarówno charakter naukowy (ocena aktywności związków), a także edukacyjny (pogłębienie wiedzy na temat *PTSD*).

Żaden z przedstawionych związków nie był kompleksowo badany w modelu zespołu stresu pourazowego *in vivo*; nie znaleziono tego typu badań podczas wyszukiwania słów kluczowych w bazach danych tj.: PUBMED, ScienceDirect, Web of Science (JCR), Google Scholar.

Zwierzęta będąc w modelu są narażone na silniejsze odczuwanie lęku, niewykluczone, że również bólu, mają zwiększoną predyspozycję do zachowań prodepresyjnych. Indukcja modelu i niektóre testy są źródłem stresu i bólu dla zwierząt. Niestety są to elementy niezbędne do przeprowadzenia doświadczenia, ponieważ, jak wyżej wspomniano, to stres i ból są bodźcami warunkującymi rozwój *PTSD*. Pomimo to badacze dołożą wszelkich starań, aby maksymalnie ograniczyć odczuwany przez zwierzęta dyskomfort.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu planuje się wykorzystać 96 myszy domowych (*Mus musculus*) szczepu CD-1 (Swiss Albino), samce, waga 18g-22g.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Liczebność grup została ograniczona do minimum umożliwiającego zachowanie istotnych statystycznie porównań (8 osobników/grupa).

Te same testy są wykonywane kilkakrotnie w różnych dniach doświadczenia na tych samych grupach zwierząt, co pozwoliło nam istotnie zredukować ich liczbę.

Co więcej badanie obejmuje wpływ związków dotąd nie badanych w zwierzęcych modelach zespołu stresu pourazowego, warunki eksperymentu są łatwe do odtworzenia, więc niniejsza praca będzie mogła stanowić odniesienie literaturowe dla innych badaczy rozważających wpływ różnych leków na rozwój i przebieg zespołu stresu pourazowego, co pozwoli innym na ograniczenie wykorzystanych zwierząt.

Pomimo nieudostępniania w klatkach wzbogaconego środowiska, które mogłoby negatywnie wpływać na przebieg doświadczenia, badacze dołożą najwyższych starań, aby ograniczyć stres jaki odczuwają zwierzęta. Każda z procedur będzie poprzedzona intensywnym procesem *handlingu* tj. oswojenia zwierząt z eksperymentatorem, aby nie odczuwały stresu podczas kontaktu z nim. Dodatkowy stres lub ból na jaki mogłby być narażone zwierzęta jest niewskazany nie tylko ze względów etycznych, ale

również dla samego doświadczenia. Zależy nam na tym, aby zwierzęta w okresie pomiędzy testami jak i podczas ich wykonywania czuły się komfortowo, w innym wypadku wyniki badań mogą być niewiarygodne.

Ponieważ *PTSD* jest złożonym schorzeniem, którego patogenеза nie jest w pełni poznana, nie jest możliwe aby zastąpić modele zwierzęce innymi dostępnymi metodami badawczymi, aczkolwiek prace takie jak ta przybliżają nas do lepszego poznania tej choroby i mogą być źródłem informacji, które w przyszłości pozwolą badaczom zastosować inne metody badawcze.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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