

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Poszukiwanie skutecznej farmakoterapii zespołu stresu pourazowego - ocena wpływu płci na efekty przewlekłego leczenia tiagabiną i pramipeksolem”.
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 wychwytu serotoniny). Po odstawieniu leków problem powraca, a nawet przy kontynuacji leczenia pożądany efekt utrzymuje się u <30% pacjentów.

Celem badania jest określenie aktywności wybranych związków u samców i samic myszy po indukcji modelu imitującego symptomatologię *PTSD*. W tym celu zostanie przeprowadzona analiza behawioralna i analiza poziomu wybranych hormonów we krwi. Ponieważ *PTSD* występuje dwa razy

częściej u kobiet, przypuszcza się, że różnice hormonalne nie tylko predysponują do rozwoju choroby, ale także mogą modyfikować efekty terapii. Dlatego, przedstawione badanie ma celu nie tylko wskazanie nowych potencjalnych możliwości rozwoju terapii *PTSD*, ale również określenie czy wybrane metody są równie skuteczne u przedstawicieli obu płci. W doświadczeniu planuje się zbadać efekt dwóch leków: agonisty receptorów dopaminergicznych D2/D3, a także inhibitora transportera kwasu γ -aminomasłowego. W badaniach wstępnych oba związki łagodziły wybraną symptomatologię podobną do *PTSD* u samców myszy, dlatego planuje zbadać ich aktywność po podaniu przewlekłym u samców i samic myszy. Wybrane związki wpływają na procesy warunkowania pamięci strachu, która jest istotnie zaburzona zarówno u pacjentów cierpiących na *PTSD* jak i u gryzoni eksponowanych na odpowiednie modele imitujące symptomatologię tej choroby. Z tego powodu w przedstawionym eksperymencie, po indukcji objawów podobnych do *PTSD*, planuje się zbadać efekt leków w teście kontekstowego warunkowania strachu.

Doświadczenie będzie źródłem nowej wiedzy na temat zarówno skuteczności wybranych związków u przedstawicieli obu płci w zwierzęcym modelu *PTSD* jak i samego modelu imitującego rozwój choroby co w przyszłości może mieć wpływ na kolejne kierunki badań. Z tego powodu, przedstawione cele mają zarówno charakter naukowy (ocena aktywności związków), a także edukacyjny (pogłębienie wiedzy na temat choroby).

Żaden z przedstawionych związków nie był badany po przewlekłym podaniu w modelu zespołu stresu pourazowego *in vivo* u samców i samic myszy; nie znaleziono tego typu badań podczas wyszukiwania słów kluczowych (nazwy badanych związków; *PTSD*; *single prolonged stress procedure*; *SPS*, *male*, *female*) w bazach danych tj.: PUBMED, ScienceDirect, Web of Science (JCR), Google Scholar.

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 przeciwlękowego 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.

Zwierzęta po ekspozycji na model imitujący symptomatologię zespołu stresu pourazowego są narażone na silniejsze odczuwanie lęku, niewykluczone, że również bólu, mają zwiększoną predyspozycję do zachowań prodepresyjnych. Indukcja modelu i test kontekstowego warunkowania strachu 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 128 myszy domowych (*Mus musculus*) szczepu CD-1 (Swiss Albino), waga 18g-22g, 64 samice, 64 samce.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

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

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.

Ponieważ *PTSD* jest złożonym schorzeniem, którego patogeneza 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