

## Streszczenie popularno-naukowe

Stres jest najczęściej definiowany jako warunki wytrącające ze stanu równowagi, i może chodzić zarówno o równowagę psychologiczną jak i fizjologiczną (McEwen i wsp., 2015). W badaniach przedklinicznych z zastosowaniem zwierząt doświadczalnych zwraca się uwagę na rozmaite strategie radzenia sobie ze stresem, co odzwierciedla sytuację spotykaną w populacji ludzkiej. Określenie markerów pozwalających zróżnicować te różne strategie może być pomocne w zrozumieniu mechanizmów regulujących odpowiedź na stres. Ważnym modelem zwierzęcym wykazującym fenotyp oporności na stres są myszy transgeniczne, pozbawione genu kodującego transporter noradrenergiczny, NET-KO. Ogólnie uważa się, że myszy NET-KO wykazują fenotyp „oporny na stres”. Z kolei Szklarczyk i wsp. (2016) wykazali między-szczepowe różnice w reakcjach na różne bodźce stresowe pomiędzy myszami C57Bl/6J a SWR/J – te pierwsze okazały się bardziej pasywne w swej strategii radzenia sobie ze stresem, natomiast te drugie wykazywały strategię bardziej aktywną. Niniejszy projekt proponuje zbadanie tych trzech szczepów myszy różniących się reaktywnością na bodźce stresowe oraz zastosowanie w tych badaniach nowoczesnych technik neurochemicznych, a także dostępnych od niedawna narzędzi badawczych, takich jak macierze RT-PCR dla miRNA, analizy bioinformatyczne oraz nowoczesne testy biochemiczne a na końcu – zastosowanie wektora lentiwirusowego do regulacji ekspresji wybranego miRNA, który najpewniej pozwoli odwrócić fenotyp zwierzęcia. Proponujemy poważną, całościową strategię badawczą, przetestowaną już w wielu aspektach w naszych poprzednich badaniach (Zurawek i wsp., 2016a,b). Dlatego też wyniki uzyskane podczas realizacji tego projektu będą stanowić przełom w rozumieniu mechanizmów regulujących odpowiedź na stres, co może skutkować zmianą podejścia terapeutycznego w przypadkach tych schorzeń psychiatrycznych, których główną przyczyną jest długotrwały stres. Należy jednak podkreślić, że określenie potencjalnych uniwersalnych markerów obecnych w krwi obwodowej a charakterystycznych dla danego fenotypu i dobrze zwalidowanych poprzez ww. zaawansowane badania biochemiczne i molekularne, może mieć olbrzymią wartość diagnostyczną. Badania reakcji na stres w zwierzęcych modelach są uzasadnione, gdyż mogą one rzucić światło na molekularne mechanizmy leżące u podstaw różnych strategii radzenia sobie ze stresem, który jest uważany za ważny czynnik przyczynowy dla depresji oraz innych schorzeń neuropsychiatrycznych. Myszy transgeniczne NET-KO w porównaniu z osobnikami typu dzikiego (C57Bl/6J) oraz w porównaniu ze szczepem SWR/J znakomicie nadają się do badań przesiewowych, wielkoskalowych i nie popartych żadną wstępną hipotezą roboczą. Zastosowanie macierzy mikroRNA pozwoli na takie podejście i doprowadzi do identyfikacji sekwencji odróżniających te grupy zwierząt, które to sekwencje mogą stać się potencjalnymi markerami oporności na stres.

W szerszym ujęciu, stres prowadzi do zaburzeń i rozchwiania wielu układów w organizmie, jak choćby układ immunologiczny. Dlatego też sądzimy, że projekt ma fundamentalne znaczenie poznawcze. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zagadnieniu oporności poszczególnych osobników na traumatyczne bodźce stresowe – dzieje się tak dlatego, że poznanie molekularnych mechanizmów regulujących strategię radzenia sobie ze stresem budzi nadzieje na pomoc w przyszłości ludziom, u których długotrwały przewlekły stres prowadzi do rozwoju różnorodnych zaburzeń, nie tylko psychiatrycznych.