

Príloha č. 2 Zmluvy o poskytnutí prostriedkov mechanizmu

OPIS PROJEKTU

Opis projektu pre účel výzvy s kódom 09I03-03-V04 „Štipendia pre excelentných výskumníkov a výskumníčky R2-R4“.

I. Všeobecné informácie o projekte	
Názov projektu:	Hľadanie nových neurobiologických cieľov súvisiacich so stresovými duševnými poruchami na jedinečných zvieracích modeloch
Akronym projektu:	<i>StressTargets</i>
Kód projektu:	09I03-03-V04-00442
Názov programu:	Plán obnovy a odolnosti SR
Komponent:	9. Efektívnejšie riadenie a posilnenie financovania výskumu, vývoja a inovácií Plánu obnovy a odolnosti Slovenskej republiky
Investícia:	3. Excelentná veda
Schéma pomoci	Neuplatňuje sa
Anotácia projektu	<i>Intenzívny stres alebo trauma prežitá v skorom období života, počas senzitívnych období vývoja, môže zvyšovať náchylnosť jedinca k mentálnym poruchám v dospelosti. Nie je jasné, prečo sú niektorí jedinci náchylní k mentálnym poruchám, zatiaľ čo iní zostávajú odolní. Hlavným cieľom projektu je identifikácia nových neurobiologických cieľov a prediktívnych biomarkerov náchylnosti resp. odolnosti voči duševným poruchám súvisiacim so stresom využitím jedinečných animálnych modelov. Originálny prístup je založený na našich predbežných dátach o farmakologickej blokade stresového hormónu aldosterónu počas „stres-hyporesponzívnej periódy“ u mláďat potkanov, ktorá bude využitá v predkladanom projekte. Dôsledky takejto manipulácie v ranom období života budú skúmané s ohľadom na odolnosť voči dôsledkom stresu v dospelosti. Využitie budú unikátne animálne modely, ako je „two-hit“ model stresu a model obohateného prostredia o potkanov oboch pohlaví, s cieľom odhaliť pohlavne dimorfné zmeny.</i>
II. Harmonogram projektu	
Začiatok realizácie Projektu (MM/RRRR)	08/2024
Ukončenie vecnej realizácie Projektu (MM/RRRR)	06/2026
III. Pracovné balíky projektu	
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	1. Manažment
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M01
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M23
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	2. Šírenie, komunikácia a využívanie
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M01
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M23
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	3. Štúdiá na zvieratách súvisiaca s 1. cieľom
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M03
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M12
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	4. Štúdiá na zvieratách súvisiaca s 2. cieľom
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M07

<b>Koniec realizácie PB</b> (mesiac projektu – Mx)	M14
<b>Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)</b>	5. Fenotypizácia správania, molekulárne, genetické a biochemické analýzy
<b>Začiatok realizácie PB</b> (mesiac projektu – Mx)	M09
<b>Koniec realizácie PB</b> (mesiac projektu – Mx)	M23
<b>IV. Cieľ projektu a výstupy projektu</b>	
<b>Cieľ projektu</b>	<p>Chronický stres je známym rizikovým faktorom pre vznik duševných porúch, najmä depresívnych a úzkostných porúch (Tafet a Nemeroff, 2016; Davis et al. 2017). Vystavenie stresovým udalostiam v kritických obdobiach, najmä na začiatku života, môže spôsobiť, že jedinec bude neskôr v živote ešte náchyľnejší na stres a môže viesť k vzniku duševných porúch. Akútne a chronické stresové zážitky v ranom detstve sponchýbňujú homeostázu organizmu. Neschopnosť vyrovnáť sa so stresujúcimi životnými udalosťami, ktorá môže mať za následok hypersekreciu kortikosteroidných hormónov, ukladá zvýšené riziko vzniku duševných porúch (deKloet et al. 2005; Ježová a Hlaváčová, 2008; Yang et al. 2023). Napriek silnej súvislosti medzi vystavením stresu a problémami duševného zdravia je naše poznanie mechanizmov, ktoré sú základom toho, ako hormóny alebo neurotransmitery súvisiace so stresom vedú k maladaptívnej reakcii na stres a k ochoreniu, stále nedostatočné.</p> <p>Hoci existuje dostatok dôkazov o tom, že stres môže u zraniteľných jedincov viesť k duševným poruchám, chýbajú nám značné poznatky o príčinách a mechanických základoch, ktoré sú základom odolnosti alebo náchylnosti jednotlivcov na stres. Vedeckou otázkou je, prečo sú niektorí jedinci náchylní na duševné poruchy, zatiaľ čo iní zostávajú odolní. Určenie nervových substrátov, ktoré odlišujú odolných a náchylných jedincov, je rozhodujúce pre prevenciu duševných porúch súvisiacich so stresom a pre vývoj nových stratégií liečby týchto porúch. Okrem toho by identifikácia biomarkerov odolnosti a zraniteľnosti voči stresu mohla slúžiť ako cenný nástroj na identifikáciu tých jedincov, ktorí sú ohrození rozvojom duševných porúch, alebo tých jedincov, ktorí sú odolní voči vplyvu chronických stresových udalostí.</p> <p>Hlavným cieľom navrhovaného projektu je identifikovať nové neurobiologické ciele a prediktívne biomarkery zraniteľnosti alebo odolnosti voči duševným poruchám súvisiacim so stresom pomocou dvoch prístupov. V projekte sa budú hodnotiť neurobiologické koreláty odolnosti voči stresu v závislosti od pohlavia a vývojového stavu. Originálny a inovatívny prístup je založený na našich predchádzajúcich predbežných výsledkoch farmakologickej blokády dôležitého stresového hormónu aldosterónu počas "stresovo-hyporesponzívneho obdobia" u potkaních novorodencov. Dôsledky takejto manipulácie na začiatku života sa budú skúmať s ohľadom na odolnosť voči stresu v dospelosti. V projekte sa využijú jedinečné zvieracie modely, ako napríklad model stresu "dva zásahy" a model obohateného prostredia.</p> <p>Prvým cieľom navrhovaného projektu je odhaliť rozdiely medzi zvieratami citlivými na stres a zvieratami odolnými voči stresu na úrovni zmien správania, neuroendokrinných zmien a expresie génov pomocou "two-hit" modelu stresu u potkanov oboch pohlaví (pozri metodiku). Keďže genetické faktory nesporne ovplyvňujú odolnosť, budú sa skúmať expresie vybraných kandidátskych génov zapojených do neurovývoja a neuroplasticity. Zameriame sa tu na gény, ktoré sa podieľajú na vývoji mozgu a predovšetkým na mechanizmoch neuropsychiatrickej dysfunkcie (Hibar et al. 2015, Pena et al. 2019), ako sú KTN1, BCL2L1, DLG2 (Kumar et al. 1995; Nithianantharajah et al. 2013). Na základe nášho predchádzajúceho výskumu (Hlaváčová et al. 2012, Chmelová et al. 2019) sa budú hodnotiť aj neuroendokrinné parametre súvisiace s osou HPA, aldosterónom a dráhou VGF/BDNF/TrkB v mozgu.</p> <p>Vystavenie nadmerným hladinám glukokortikoidov môže mať škodlivé účinky na normálny vývoj mozgu. U vyvíjajúcich sa hlodavcov existuje obdobie (postnatálny deň (PND) 3 - 14), nazývané stresovo-hyporesponzívne obdobie, keď mláďatá vykazujú zníženú schopnosť vylučovať kortikosterón v reakcii na viaceré stresové podnety (Sapolsky a Meaney, 1986; Schmidt et al. 2019). Stresovo-hyporesponzívne obdobie chráni vyvíjajúci sa mozog pred neurotoxickými účinkami preťaženia glukokortikoidmi. Dokázali sme, že mláďatá potkanov vykazujú počas tohto vývojového obdobia skôr zvýšenú ako zníženú odpoveď mineralokortikoidného hormónu aldosterónu na viaceré akútne stresové podnety (Varga et al. 2013). Tieto zistenia naznačujú, že aldosterón je pravdepodobne fyziologicky dôležitejší stresový hormón ako kortikosterón počas vývoja. Okrem toho sme priniesli dôkazy o význame aldosterónu nielen v stresovej reakcii, ale aj v patofyziológii viacerých duševných porúch (Hlaváčová et al. 2012, Izáková et al. 2020).</p>

Druhým cieľom navrhovaného projektu je odhaliť vplyv včasnej postnatálnej farmakologickej manipulácie sekrécie aldosterónu na správanie a stresovú odpoveď u potkanov oboch pohlaví. Na tento účel sa využije farmakologická inhibícia syntézy aldosterónu v období stresovej hyporesponzivity u potkaních novorodencov.

Výstupy projektu	Číslo výstupu	Výstup	Číslo pracovného balíka	Typ	Prístup a šírenie	Metóda overovania
	D1.1	Plán experimentu	WP1	Protokol	Neverejné	Na požiadanie sa poskytne financujúcemu orgánu
	D1.2	Etické veterinárne povolenie na vykonávanie experimentov	WP1	Veterinárne etické povolenie	Verejné	Bude k dispozícii online na webovej stránke Ministerstva pôdohospodárstva SR
	D1.3	Priebežná správa	WP1	Správa	Neverejné	Na základe žiadosti sa predloží financujúcemu orgánu
	D1.4	Záverečná správa	WP1	Súbor údajov	Neverejné	Na základe žiadosti sa predloží financujúcemu orgánu
	D2.1	Prezentácia vedeckom kongrese	WP2	Poster/prednáška	Verejné	Bude k dispozícii online
	D2.2	Rukopis č. 1	WP2	Publikácia	Verejné	Bude k dispozícii online
	D2.3	Prezentácia vedeckom kongrese	WP2	Poster/prednáška	Verejné	Bude k dispozícii online
	D2.4	Rukopis č. 2	WP2	Publikácia	Verejné	Bude k dispozícii online
	D3.1	Súbor údajov o zmenách správania vyvolaných modelom stresu s dvoma zásahmi	WP3	Súbor údajov	Verejné	Bude pripojené k bodu D2.3
	D4.1	Súbor údajov o zmenách správania a stresovej reakcii zvierat liečených FAD286	WP4	Súbor údajov	Verejné	Bude pripojené k bodu D2.5
	D5.1	Súbor údajov o náchylných a odolných zvieratách z hľadiska zmien správania	WP5	Súbor údajov	Verejné	Bude pripojené k bodu D2.3, D2.5

	D5.2	Súbor údajov o WP5 vnímavých a odolných zvieratách z hľadiska neuroendokrinných zmien a profilovania génovej expresie	Súbor údajov	Verejné	Bude pripojené k bodu D2.3, D2.5
<b>Míľniky projektu</b>	<b>Číslo míľnika</b>	<b>Míľnik</b>	<b>Číslo pracovného balíka</b>	<b>Metóda overovania</b>	
	M1	Žiadosť o veterinárne etické povolenie	WP1	Aktualizácia na webovej stránke projektu	
	M2	Získanie veterinárneho etického povolenia	WP1	K dispozícii online - pozri D1.2	
	M3	Dokončenie experimentov s modelom záťaže s dvoma zásahmi	WP1- WP3	Strednodobá správa - pozri D1.3 Rukopis - pozri D2.3	
	M4	Získanie údajov z experimentov s modelom napätia s dvoma zásahmi	WP5	Prezentácia údajov na kongrese - pozri D2.2	
	M5	Dokončenie experimentov s moduláciou aldosterón syntázy v období reakcie na stres	WP1- WP4	Záverečná správa - pozri D1.4 Rukopis - pozri D2.4	
	M6	Získanie údajov z experimentov s aldosterón syntázou v období hyporesponzivity na stres	WP5	Prezentácia údajov na kongrese - pozri D2.2	

#### V. Informácie o výskumníkovi/výskumníčke

<b>Identifikácia výskumníka/výskumníčky</b>	Nataša Hlaváčová
<b>Typ podpory/fáza kariéry</b>	B) Štipendium výskumníka R3
<b>Vedná oblasť</b>	Prírodné a lekárske vedy

#### VI. Rozpočet projektu

<b>Celková výška oprávnených výdavkov</b>	219 514,80 €		
<b>Výška prostriedkov mechanizmu bez DPH</b>	210 221,00 €		
<b>Výška prostriedkov mechanizmu – na DPH</b>	9 293,80 €		
<b>Prostriedky mechanizmu na mzdové náklady výskumníka</b>	<b>Prostriedky mechanizmu na výskum bez DPH</b>	<b>Prostriedky mechanizmu na výskumný tím</b>	<b>Prostriedky mechanizmu na nepriame náklady bez DPH</b>
115 752,00 €	26 000,00 €	48 000,00 €	20 469,00 €