



Σε αυτό το τεύχος:

Προμετωπίδα

Επιστημονικά θέματα

Επιστημονικές εκδηλώσεις

Περιοδικά για Ζώα  
Εργαστηρίου

Αγαπητοί φίλοι και μέλη της Ε.Ε.Β.Ε.Ζ.Ε.,

Σε συνέχεια της επιτυχούς διοργάνωσης του πέμπτου LAS EU Functions Course, ανανεώνουμε το ραντεβού μας για το Σεπτέμβριο, που θα πραγματοποιηθεί το έκτο σεμινάριο LAS EU Functions Course (28 Σεπτεμβρίου - 09 Οκτωβρίου 2020) στο Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος του Νοσοκομείου ΚΑΤ. Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε στο e-mail: [lasfunctionscourse@gmail.com](mailto:lasfunctionscourse@gmail.com).

Για εγγραφές μπορείτε να επισκεφτείτε της ιστοσελίδα της EEBZE στη διεύθυνση: <http://hsblas.gr/lasfunctionscourse/>.



Για εγγραφές μπορείτε να επισκεφτείτε της ιστοσελίδα της EEBEZE στη διεύθυνση: <http://hsblas.gr/intro/>.

Ακολουθείστε την EEBEZE στο twitter: <https://twitter.com/HSBLAS1>

**ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΤΡΕΣ  
ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ  
ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ****Εισαγωγή**

Όταν ένας οργανισμός συναντά έναν στρεσογόνο παράγοντα, το σύστημα του στρες διεγείρεται προκειμένου να απαντήσει με μάχη ή φυγή (fight or flight) και τελικά να διαχειριστεί την κατάσταση. Η απόκριση του στρες περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis =HPA) (1). Ως εκ τούτου, ένας οργανισμός αναγκάζεται να απελευθερώσει ενεργειακούς πόρους σε μια προσπάθεια να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις που θέτει το στρεσογόνο ερέθισμα. Απαιτείται επομένως μια αλλαγή στην ενεργειακή ισορροπία και την παροχή ενέργειας σε διάφορα σημεία του οργανισμού μας που εμπλέκονται στην απόκριση του στρες (1). Αυτή η αλλαγή στην ενεργειακή ομοιοστάση είναι απαραίτητη για την επιβίωση του οργανισμού. Ωστόσο, όταν ένας οργανισμός υποβάλλεται σε παρατεταμένο στρες, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις χρόνιου στρες, η διαταραχή της ομοιοστάσης θεωρείται επιβλαβής και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σπλαχνική παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο (2).

Οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από το στρες μελετώνται εκτενώς από την επιστημονική κοινότητα και με τη χρήση ζωικών προτύπων. Το

στρες επηρεάζει τις διατροφικές συμπεριφορές και την ενεργειακή ομοιοστάση τόσο στους ανθρώπους όσο και στα τρωκτικά. Η απόκριση στο στρες περιλαμβάνει έναν αριθμό κυκλωμάτων που ρυθμίζουν την ενεργειακή ισορροπία, τη σπλαχνική λειτουργία, συμπαθητικούς και παρασυμπαθητικούς μηχανισμούς, δομές που εμπλέκονται στην ανταμοιβή και διέγερση και δομές που μεσολαβούν σε συναισθηματικές και γνωστικές διεργασίες που σχετίζονται τόσο με το άγχος όσο και με την πρόσληψη τροφής (3). Επιπλέον, το άγχος προκαλεί ενδοκρινικές και νευροενδοκρινικές αποκρίσεις που από μόνες τους επηρεάζουν την ενεργειακή ισορροπία και την πρόσληψη της τροφής (3, 4). Παρά το γεγονός ότι τα γλυκοκορτικοειδή θεωρούνται από τις πιο σημαντικές παραμέτρους που σχετίζονται με την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών έπειτα από έκθεση σε στρες, η γκρελίνη και η λεπτίνη είναι εξίσου καθοριστικές στις μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται (1). Ωστόσο, υπάρχουν πολλές άλλες ορμόνες που διεγείρονται από το άγχος και συμβάλλουν άμεσα στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής ισορροπίας. Για παράδειγμα οι κυτοκίνες, τόσο φλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις, εκκρίνονται μετά από οξύ στρες. Οι χρόνια στρεσογόνοι παράγοντες οδηγούν σε υψηλά επίπεδα τις κυτοκίνες, IL-6 και TNF-α, συμβάλλοντας στην παχυσαρκία και προκαλώντας περιφερειακή και κεντρική αντίσταση στη λεπτίνη (1).

**Ζωικά πρότυπα στρες**

Από τα διάφορα πρότυπα στρες που υπάρχουν, μερικά αφορούν τη μελέτη των επιπτώσεων του στρες στην κατάθλιψη ή το άγχος και άλλα την επίδραση του στρες στην πρόσληψη τροφής, στην παχυσαρκία

και τις μεταβολικές διαταραχές όπως π.χ. το μεταβολικό σύνδρομο. Κάποια από αυτά τα πρότυπα στρες παρατίθενται παρακάτω.

#### *Πρότυπο χρόνιου απρόβλεπτου ήπιου στρες*

Οι δοκιμασίες ενός προτύπου χρόνιου απρόβλεπτου ήπιου στρες (Unpredictable Chronic Mild Stress - UCMS) έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την πρόκληση συμπτωμάτων διαφόρων διαταραχών όπως π.χ. της κατάθλιψης συμπεριλαμβανομένου του φάσματος των σωματικών, συμπεριφορικών και νευροχημικών αλλαγών που τις συνοδεύουν (π.χ. η ανηδονία στην κατάθλιψη) (5). Ένα πρότυπο χρόνιου απρόβλεπτου στρες περιλαμβάνει μια λίστα με διαφορετικές συνθήκες στρες που εφαρμόζονται καθημερινά και τυχαία στα ζώα. Η στέγαση του ζώου σε μικρό κλωβό, το τσίμπημα της ουράς, οι αλλαγές στον κύκλο φωτός / σκότους (π.χ. 24 ώρες φωτός), η στέγαση σε μη καθαρό κλωβό, η οσμή θηρευτή και ο δυνατός θόρυβος είναι κάποιες από τις στρεσογόνες συνθήκες που εκτίθενται τα ζώα (1). Ερευνητικά αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το UCMS προκαλεί μείωση στην κατανάλωση της τροφής και στη συνέχεια απώλεια σωματικού βάρους. Ωστόσο, είναι δύσκολο να χαρτογραφηθούν οι ορμονικές και νευροχημικές αποκρίσεις στα διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα UCMS διότι υπάρχουν πολλές μορφές στρεσογόνων συνθηκών και καθεμιά συνθήκη μπορεί να προκαλέσει μια μοναδική απόκριση στρες. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αρκετά ευρήματα σχετικά με την πρόκληση παχυσαρκίας με τη χρήση ενός τέτοιου μοντέλου, η οποία

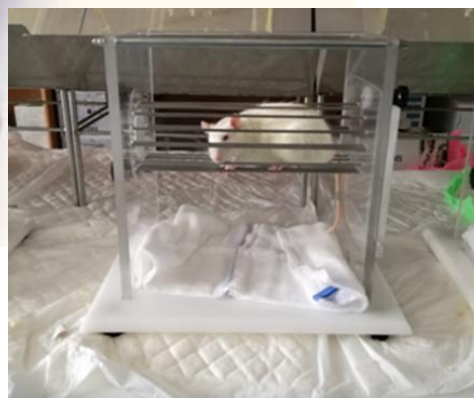
αποτελεί μια από τις εκδηλώσεις της έκθεσης σε στρεσογόνους παράγοντες.

#### *Περιβαλλοντικοί στρεσογόνοι παράγοντες*

Αυτοί θα μπορούσαν να είναι: Η ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (Εικόνα 1), η έκθεση σε οσμή θηρευτή, ο περιορισμός της κίνησης (Εικόνα 2), η τοποθέτηση σε κλωβό με κλίση 45 μοιρών, η ακινητοποίηση, η έκθεση σε ψύχος και άλλα.



**Εικόνα 1.** Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα



**Εικόνα 2.** Κινητικός περιορισμός  
**Φωτογραφίες:** Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN

#### *Υπόγεια φωλιά*

Αυτό το πρότυπο αναπαράγει μια υπόγεια φωλιά, η οποία μιμείται το

φυσικό περιβάλλον ενός επίμουσ. Πιο συγκεκριμένα, στη φωλιά–τοποθετούνται τέσσερις αρσενικοί και δύο θηλυκοί ενήλικοι επίμουσ και μέσα σε λίγες μέρες σχηματίζεται μια κοινωνική ιεραρχία αποτελούμενη από ένα κυρίαρχο και τρία υποτελή αρσενικά ζώα. Έρευνες έχουν δείξει ότι το πρότυπο αυτό δεν προκαλεί καμία αλλαγή στην έκφραση των ορεξιγόνων πεπτιδίων ή των ορμονών, αλλά έχει παρατηρηθεί μείωση της λεπτίνης και της ινσουλίνης στα υποτακτικά ζώα (1).

#### *Δοκιμασία κατοίκου-εισβολέα*

Στη δοκιμασία αυτή τοποθετείται ένα νέο τρωκτικό στον κλωβό μαζί με το υπάρχον ζώο. Το νέο ζώο θεωρείται εισβολέας και θα πρέπει να αγωνιστεί για τη θέση του στην κοινωνική ιεραρχία εντός αυτού του κλωβού. Αυτό συνήθως παρατηρείται στα αρσενικά τρωκτικά. Έχει αποδειχθεί ότι η στέγαση ενός ζώου με το ζευγάρι του δεν επηρεάζει την παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών, δεν προκαλεί συμπεριφορές άγχους και για αυτό θεωρείται μη στρεσογόνος. Αντίθετα, όταν το ζώο στεγάζεται με ένα νέο εμφανίζει σημάδια στρες όπως μειωμένη ανοσοαπόκριση, αυξημένη πρόσληψη τροφής, αυξημένο σωματικό βάρος και αύξηση στο λευκό λιπώδη ιστό. Έρευνες δείχνουν ότι υπάρχει διαφοροποίηση στο σωματικό βάρος και την ποσότητα της τροφής που καταναλώνουν τα ζώα που εκτίθενται σε στρεσογόνες συνθήκες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι αλλαγές που προκαλούνται στο σωματικό βάρος και στο λιπώδη ιστό του ζώου δεν αποδίδονται μόνο στην αυξομείωση της πρόσληψης τροφής (1).

#### **Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό αποτέλεσμα**

Είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη ορισμένες παραμέτρους που επηρεάζουν το μεταβολικό αποτέλεσμα όταν διεξάγουμε ένα πρωτόκολλο που περιλαμβάνει συνθήκες στρες (1). Πιο αναλυτικά, όταν οι πειραματικές στρεσογόνες συνθήκες επαναλαμβάνονται πολλές φορές ή καθημερινά και σε συγκεκριμένο χρόνο μέσα στην ημέρα, αυξάνεται η *προβλεψιμότητα* της κάθε συνθήκης επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο το ερευνητικό αποτέλεσμα. Για αυτό το λόγο ο έλεγχος της προβλεψιμότητας των συνθηκών στρες που χρησιμοποιούνται σε κάθε πείραμα είναι απαραίτητος και προτείνεται η τυχαία επιλογή μιας συνθήκης κατά τη διάρκεια των πειραματισμών (Πίνακας 1, στην τελευταία σελίδα του άρθρου).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η μη επαναλαμβανόμενη έκθεση στις διάφορες συνθήκες που επιφέρουν κοινωνική ήττα προκαλούν πολύ μεγαλύτερες αποκρίσεις γλυκοκορτικοειδών και μεγαλύτερες αυξήσεις στην εναπόθεση λευκού λιπώδους ιστού στα τρωκτικά σε σύγκριση με επαναλαμβανόμενες περιόδους χρόνιας έκθεσης σε συνθήκες κοινωνικής ήττας.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος είναι η *δριμύτητα* των συνθηκών του στρες, ακόμη και του οξέος στρες, διότι έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να διαμορφώσει ή να προκαλέσει αλλαγές στο μεταβολικό αποτέλεσμα. Σύμφωνα με ερευνητικά ευρήματα το μέγεθος της μείωσης της πρόσληψης τροφής ως συνέπεια της έκθεσης σε συνθήκες στρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γενικός δείκτης της δριμύτητας του στρες. Η δριμύτητα του στρες όχι μόνο επηρεάζει την ανταπόκριση στην κατανάλωση

τροφής κατά τη διάρκεια της έκθεσης στη στρεσογόνο συνθήκη, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει στην ύπαρξη συμπεριφορών εμμονής σε ότι αφορά τη σίτιση κατά την περίοδο της ανάρρωσης (1).

Ερευνητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι και το φύλο του ζώου παίζει σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές αλλαγές που προκαλούνται από την έκθεση σε συνθήκες στρες. Συγκεκριμένα, οι θηλυκοί επίμυες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών από τους αρσενικούς. Έχουν παρατηρηθεί διαφοροποιήσεις σε ότι αφορά το φύλο των ζώων και την απάντηση σε δοκιμασίες που περιλαμβάνουν κοινωνικό άγχος, χρόνιο ήπιο άγχος και τη δοκιμασία καταναγκαστικής κολύμβησης. Στο πλαίσιο της κοινωνικής ήττας, οι αρσενικοί επίμυες φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερες αλλαγές στο σωματικό βάρος και στην πρόσληψη τροφής από ότι οι θηλυκοί.

Είναι σημαντικό, τέλος, να αναφερθεί η σημασία της γενετικής. Η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει την ύπαρξη αλλοιώσεων στους μεταβολικούς ιστούς των τρωκτικών που εκτίθενται σε μητρικό στρες και στη συνέχεια παρουσιάζουν μεταβολικές διαταραχές (6). Παράλληλα, διαφορετικά στελέχη τρωκτικών φαίνεται να παρουσιάζουν διαφορετικές μεταβολικές απαντήσεις στις ίδιες συνθήκες στρες. Έρευνες δείχνουν ότι διαφορετικά στελέχη τρωκτικών εμφανίζουν διαφορετικές επιδράσεις σε συνθήκες κοινωνικού και χρόνιου απρόβλεπτου στρες. Για παράδειγμα, οι επίμυες Fischer εμφανίζουν υπερδραστηριότητα του άξονα HPA, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, σε σύγκριση με τη μειωμένη δραστηριότητα του άξονα HPA που παρατηρείται στους επίμυες Lewis

(1).

Συνοψίζοντας, η απόκριση στο στρες αντιπροσωπεύει μια μεταβολική πρόκληση που ακολουθείται από φυσιολογικές και συμπεριφορικές αποκρίσεις και το χρόνιο στρες μπορεί να μεταβάλει σημαντικά την απόκριση αυτή. Έχει τεκμηριωθεί ότι τα στρεσογόνα περιβάλλοντα συμβάλλουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαφόρων μεταβολικών διαταραχών όπως για παράδειγμα σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η χρήση ζωικών προτύπων συνεισφέρει στην κατανόηση των αλληλεπιδράσεων και των νευροχημικών / νευροβιολογικών διεργασιών των επακόλουθων μεταβολικών διαταραχών. Παράλληλα, η βιβλιογραφία καταδεικνύει διαφορετικούς φαινοτύπους αναλόγως των στρεσογόνων συνθηκών που εκτίθενται τα ζώα και την απόκριση τους σε αυτές. Ως εκ τούτου, η επιστημονική κοινότητα υπογραμμίζει την ανάγκη για τη δημιουργία και τη χρήση ενός τυποποιημένου προτύπου άγχους στο οποίο θα έχουν ελεγχθεί οι κύριες παράμετροι που επηρεάζουν το μεταβολικό αποτέλεσμα.

**Μαρία Νικολακοπούλου**

Ψυχολόγος, Υποψηφία Διδάκτωρ,  
Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας,  
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
ΕΚΠΑ

#### **Αναφορές:**

1. Patterson ZR, Abizaid A. Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7.
2. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: the 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;851(1):311-35.

3. Bartolomucci A, Cabassi A, Govoni P, Ceresini G, Cero C, Berra D, et al. Metabolic consequences and vulnerability to diet-induced obesity in male mice under chronic social stress. *PloS one*. 2009;4(1):e4331.
4. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24:S50-5.
5. Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Wlodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;99:101-16.
6. Christoforou ER, Sferruzzi-Perri AN. Molecular mechanisms governing offspring metabolic programming in rodent models of in utero stress. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2020.



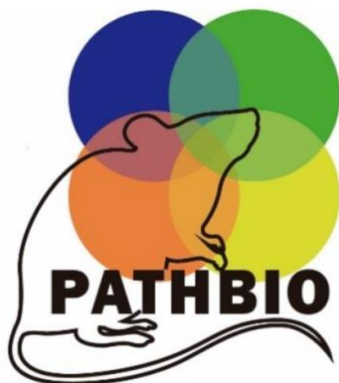
**Πίνακας 1.** Συνθήκες χρόνιου απρόβλεπτο στρες με τυχαία ημερήσια επιλογή.  
 Πηγή: Ερευνητικό Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN



	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
<b>Week 1</b>	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Ακινητοποίηση (3 ώρες)	Έκθεση σε οσμή θηρευτή (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)	Κινητικός περιορισμός (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)	Κινητικός περιορισμός (3 ώρες)
<b>Week 2</b>	Έκθεση σε οσμή θηρευτή (3 ώρες)	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Ακινητοποίηση (3 ώρες)	Κινητικός περιορισμός (3 ώρες)	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)	Ακινητοποίηση (3 ώρες)
<b>Week 3</b>	Έκθεση σε οσμή θηρευτή (3 ώρες)	Ακινητοποίηση (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Κινητικός περιορισμός (3 ώρες)	Έκθεση σε οσμή θηρευτή (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)
<b>Week 4</b>	Ακινητοποίηση (3 ώρες)	Ισορρόπηση σε ανυψωμένη πλατφόρμα (3 ώρες)	Κινητικός περιορισμός (3 ώρες)	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Ακινητοποίηση (3 ώρες)	Κλίση 45 μοιρών (3 ώρες)	Έκθεση σε οσμή θηρευτή (3 ώρες)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΩΝ ΖΩΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ



Στις 24-28/08/2020 θα πραγματοποιηθεί το **Mouse Pathology-Summer Course Module III**, στην Κοπεγχάγη, στη Δανία. Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε την ιστοσελίδα [http://www.pathbio.org/assets/img/courses/copenhagen\\_2020.pdf](http://www.pathbio.org/assets/img/courses/copenhagen_2020.pdf) ή επικοινωνήστε στη διεύθυνση [info@pathbio.org](mailto:info@pathbio.org).

Lab Animal Europe (Δωρεάν εγγραφή)  
<http://www.labanimaleurope.eu/>

Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science

[www.scandlas.org](http://www.scandlas.org)

Comparative Medicine

[www.aalas.org](http://www.aalas.org)

Journal of the American Association of Laboratory Animal Science

[www.aalas.org](http://www.aalas.org)

Experimental Animals (Journal of the Japanese Association for Laboratory Animal Science)

[http://www.soc.nii.ac.jp/jalas/english/en\\_journal.html](http://www.soc.nii.ac.jp/jalas/english/en_journal.html)

Laboratory Animals

<http://la.rsmjournals.com>



Επιμέλεια Σύνταξης:

Βασίλειος Ντάφης

Αναστασία Τσιγκοτζίδου