

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu

BADANIE EFEKTU TERAPEUTYCZNEGO INHIBITORÓW CHITOTRIOZYDAZY W ZWIĘRZĘCYM MODELU SARKOIDOZY.

1. Czas trwania projektu:

3 lata (styczeń 2019 – styczeń 2022)

2. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów):

Chitotriozydaza, CHIT1, ziarniniak, sarkoidoza

3. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)

B – Badania translacyjne lub stosowane – zaburzenia układu oddechowego u ludzi

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

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

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.

Sarkoidoza jest chorobą układu odpornościowego o nieznanej etiologii, charakteryzującą się powstawaniem ziarniniaków (granulom), głównie w węzłach chłonnych klatki piersiowej i w płucach, znacząco ograniczając możliwości oddechowe pacjentów. Zmiany ziarniniakowe w płucach korelują ze zwiększoną aktywnością jednego z biomarkerów sarkoidozy jakim jest CHIT1, co wskazuje na potencjał terapeutyczny inhibitorów CHIT1. Obecnie nie istnieje żadna terapia, która wpływałaby na poprawę funkcji płuc chorych na sarkoidozę, a jedyną opcją terapeutyczną są sterydy. Dlatego głównym założeniem obecnego wniosku jest kontynuacja prac rozpoczętych wnioskiem 502/2018 pt.

„Opracowanie zwierzęcego modelu sarkoidozy do badania efektu terapeutycznego inhibitorów chitotriozydazy”, w wyniku których rozwinięto myszy model ziarniniakowego zapalenia w płucach indukowanego wielościennymi nanorurkami węglowymi (MWCNT – ang. multiwall carbon nanotubes) oraz peptydem ESAT6 (antygen pochodzący od *M. tuberculosis*). Wyniki doświadczeń optymalizujących pokazują progresywny rozwój struktur ziarniniakowych w płucach do dnia 60. Ponadto w modelu zaobserwowano indukcję ekspresji CHIT1 (celu terapeutycznego) w 10 dniu po podaniu MWCNT + ESAT6, korelującą z zapaleniem neutrofilowym, poziomem osteopontyny (marker inicjacji granulom) i rozpoczęciem procesu formowania granulom w płucach myszy sugerując zaangażowanie chitotriozydazy w ten proces.

Zgodnie z założeniami, celem doświadczeń kolejnego etapu będzie zbadanie efektu terapeutycznego 3 wyselekcjonowanych inhibitorów chitotriozydazy we wcześniej już opracowanym do tego celu mysim modelu sarkoidozy.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

360 myszy

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych PUBMED. Wykorzystano następujące słowa kluczowe:

Sarcoidosis/ Chitotriosidase/ Chitinase1/ CHIT1 in sarcoidosis/ Granulomatous lung inflammation

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, można stwierdzić, że: chitotriozydaza jest znacząco indukowana u pacjentów z sarkoidozą. Oprócz terapii sterydowej w pierwszej linii leczenia sarkoidozy nie ma obecnie żadnego leku, który w znaczący sposób przyczyniłby się do polepszenia stanu zdrowia chorych. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie nowych celów terapeutycznych, które mogłyby mieć wpływ na przebieg tej choroby. Zwiększony poziom chitotriozydazy u pacjentów cierpiących na sarkoidozę jest dobrze udokumentowany ponadto rozważany w literaturze jako biomarker aktywnej sarkoidozy u ludzi.

Celem przedstawionych we wniosku badań jest zbadanie efektu terapeutycznego 3 nowych inhibitorów chitotriozydazy w zwierzęcym przewlekłym modelu sarkoidozy, a także ocenę efektu tych inhibitorów na proces inicjacji powstania granulom w płucach. Zaproponowany model indukowany podaniem nanorurek MWCNT w połączeniu z peptydem ESAT-6 wydaje się być najodpowiedniejszy do tego celu ze względu na występujące u myszy zmiany w płucach bardzo zbliżone do obrazu klinicznego obserwowanego u pacjentów z sarkoidozą. Dodatkowo doświadczenia optymalizacyjne pozwoliły zaobserwować podwyższenie aktywności celu terapeutycznego - chitotriozydazy w modelu już w 10 dniu po podaniu MWCNT + ESAT-6. Pomimo pojedynczych publikacji dotyczących zaproponowanego modelu, nigdy nie był on optymalizowany pod kątem zastosowania do opracowania nowych leków, zatem proponowane badania efektu terapeutycznego inhibitora chitotriozydazy w tym zwierzęcym modelu mają charakter prekursorski.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

Weryfikację aktywności terapeutycznej *in vivo* innowacyjnych inhibitorów chitotriozydazy jako potencjalnych leków stosowanych w terapii sarkoidozy płuc u ludzi oraz znaczące poszerzenie wiedzy na temat indukcji ekspresji i mechanizmu działania chitynaz w procesie inicjacji i wzrostu ziarniniakowych zmian w płucach.

Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegać będzie na potencjalnym rozwoju nowej terapii sarkoidozy.

Zasada zastąpienia

Metody badań komórek układu oddechowego *in vitro* wykazują szereg ograniczeń, które powodują, że wyniki tych badań często nie odpowiadają zjawiskom obserwowanym w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro* nie da się ocenić interakcji pomiędzy licznymi populacjami komórek znajdujących się w układzie oddechowym. W takim układzie nie jest również możliwe zbadanie ewentualnych działań niepożądanych terapii, roli układu odpornościowego czy dynamiki zmian chorobowych zachodzących w układzie oddechowym.

Zasada ograniczenia

Planowane badania uwzględniają ich wykonanie na najniższej możliwej liczbie zwierząt w poszczególnych grupach. Przewidziana ilość zwierząt jest niezbędna do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej otrzymanych wyników oraz do wykluczenia zmian chorobowych związanych z podawaniem samego nośnika.

Zasada udoskonalenia

Wszystkie procedury opisane we wniosku zostały zaplanowane tak, aby ograniczyć do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt użytych w doświadczeniu. Objawy przyżyciowe, monitorowane codziennie w czasie eksperymentu (masa ciała zwierząt, kondycja, zachowanie) będą wykorzystane do monitorowania stopnia zaawansowania procesów zapalnych we wczesnym stadium modelu.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy ☐

TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.