

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Przepuszczalność jelit jako ważny aspekt patofizjologii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Rola nieklasycznych receptorów endokannabinoidowych**

2. Czas trwania projektu 10.2016 – 09.2021

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **Nieswoiste choroby zapalne jelit; układ endokannabinoidowy; TRPV; GPR; przepuszczalność jelit**

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

- 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.

Doświadczenie ma na celu zgłębienie wiedzy na temat zmian przepuszczalności nabłonka jelitowego jako ważnej cechy stanu zapalnego jelit.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa chorób zapalnych przewodu pokarmowego o niezupełnie wyjaśnionej etiologii składająca się głównie z choroby Leśniowskiego-Crohn'a (ChLC) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne są udowodnionymi składowymi biorącymi udział w rozwoju NChZJ. Zapadalność na NChZJ ciągle rośnie, a największą zapadalność notuje się w krajach wysoko rozwiniętych: Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie Północnej.

Współczesna terapia, mimo osiągania początkowych sukcesów terapeutycznych, często zawodzi, a działania niepożądane leków są uporczywe dla pacjentów. Stąd silna potrzeba całkowitego wyjaśnienia patomechanizmów biorących udział w rozwoju choroby co umożliwi postęp w skutecznym leczeniu pacjentów z NChZJ.

Obok mikroflory jelitowej oraz podatności genetycznej pacjentów na pierwszy plan w patofizjologii NChZJ wysuwa się utrata integralności nabłonka jelitowego. W jej następstwie komórki układu immunologicznego rezydujące w ścianie jelita zostają aktywowane przez antygeny zawarte w świetle narządu; w prawidłowych warunkach nie mają styczności z układem immunologicznym błony śluzowej. Niewyjaśnione pozostaje czy zmiana przepuszczalności jest przyczyną, czy skutkiem toczącego się stanu zapalnego.

Celem doświadczenia będzie wyjaśnienie roli nieklasycznych receptorów endokannabinoidowych na zmiany przepuszczalności nabłonka jelitowego. Dane literaturowe wskazują jednoznacznie na udział klasycznych receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 w stanie zapalnym jelit. Wpływ wybranych nieklasycznych receptorów endokannabinoidowych na przepuszczalność nabłonka zostanie zbadany przy użyciu zwierzęcych modeli NChZJ.

Klasyfikacja celu: A. badania podstawowe

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

720 myszy szczepu BALB/c

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

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

_×_EBSCO; _×_PUBMED; _×_ScienceDirect; _×_Web of Science (JCR);

Wykorzystałem słowa kluczowe:

nieswoiste choroby zapalne jelit; przepuszczalność jelit; układ endokannabinoidowy; TRPV1; TRPV4; GPR18; model zwierzęcy nieswoistych chorób zapalnych jelit

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaprojektowanie i walidacja skuteczności nowych form terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) wymaga interakcji układ pokarmowy – układ odpornościowy – ośrodkowy układ nerwowy w organizmie żywym. Ponadto układ pokarmowy myszy posiada podobną budowę anatomiczną i fizjologię do układu pokarmowego człowieka. Użycie myszy pozwoli zatem na najlepsze odwzorowanie choroby u człowieka; jednocześnie opisane procedury nie mogą zostać zastąpione przez badania z użyciem linii komórkowych, a zwierzęta kręgowce nie mogą zostać zastąpione innym modelem. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda, w której nie używane byłyby zwierzęta laboratoryjne mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników.

Dodatkowo, na podstawie istniejącej literatury i zgodnie z analizą statystyczną liczba zwierząt laboratoryjnych użyta w tym projekcie została ograniczona do niezbędnego minimum. W ramach tego projektu zostały wybrane metody wykorzystujące jak najmniejszą liczbę zwierząt, powodujące jak najmniejszy ból, cierpienie i trwałe uszkodzenie, ale jednocześnie z największym prawdopodobieństwem przynoszące zadowalające wyniki. Procedury w ramach tego projektu, w których dochodzi do poważnych uszkodzeń, mogących powodować dotkliwy ból będą przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że klasyczna i nieklasyczna składowa układu endokannabinoidowego wpływa na zmianę przepuszczalności bariery jelitowej między innymi przez wpływ na neurony jelitowe i może stanowić materiał wyjściowy do projektowania środków terapeutycznych w leczeniu NChZJ. Potencjał przeciwzapalny leków bazujących na układzie endokannabinoidowym został potwierdzony w badaniach na zwierzętach.

B. Szczegółowe mechanizmy przez jakie nieklasyczne receptory układu endokannabinoidowego wpływają na przepuszczalność nabłonka jelitowego do tej pory nie zostały poznane. Regeneracja błony

śluzowej jelita staje się priorytetowym celem terapeutycznym, dlatego odkrycie tych mechanizmów będzie skutkowało osiągnięciem lepszych rezultatów leczenia pacjentów z NChZJ.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: rozwój klinicznej i przedklinicznej gastroenterologii i farmakologii w Polsce i na świecie.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku projektowania skutecznych leków przeciw NChZJ i odpowiedzi organizmu na stan zapalny w obrębie błony śluzowej jelita i jego głębszych warstw.

B/ Projekt może płynąć na sposób, w jaki lekarze gastroenterolodzy będą leczyć pacjentów z NChZJ.