

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

Tytuł projektu: **Interakcje pomiędzy endogennym układem kanabinoidowym i serotoninowym w patofizjologii bólu trzewnego w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit.**

1. Czas trwania projektu 09.2016-09.2019

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **Nieswoiste choroby zapalne jelit; ból trzewny; serotonina; układ kanabinoidowy**

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

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.

Niniejszy projekt ma charakter multidyscyplinarny i łączy zagadnienia i metody doświadczalne z różnych dziedzin nauki, w tym gastroenterologii i farmakologii i biologii molekularnej. Badania przewidziane w ramach projektu mają charakter badań podstawowych i translacyjnych o aspekcie przedklinicznym.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ) stanowią istotny problem kliniczny oraz społeczno-gospodarczy w krajach wysoko rozwiniętych (USA, Kanada, Europa Zachodnia), jak i rozwijających się (obszary Dalekiego Wschodu, Południowa Ameryka, Wschodnia Europa). Jednym z podstawowych objawów klinicznych NZJ jest, obok zaburzeń perystaltyki jelit i biegunki, przewlekły ból trzewny. Endogenne układy kanabinoidowy i serotoninowy od dawna uważane są za jedne z najważniejszych regulatorów progu bólowego w przewodzie pokarmowym. Najnowsze badania wykazały, że jedną z przyczyn

występowania bólu w przewodzie pokarmowym mogą być interakcje pomiędzy układem serotoninowym i kanabinoidowym, jednak dotychczas prowadzone prace nie obejmowały analizy tych interakcji w warunkach stanu zapalnego jelit.

Celem doświadczenia będzie weryfikacja hipotezy, że interakcje pomiędzy endogennym układem kanabinoidowym i serotoninowym prowadzą do chronicznego obniżenia aktywności układu kanabinoidowego, co skutkuje obniżeniem progu bólowego w jelitach w przebiegu NZJ.

Pomyślne zakończenie doświadczenia pozwoli na zidentyfikowanie nowych celów farmakologicznych i opracowanie nowych strategii terapeutycznych, które mogłyby w niedalekiej przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu bólu towarzyszącego chorobom zapalnym układu pokarmowego.

Wykorzystywane zwierzęta po wykonaniu wszystkich zaplanowanych procedur doświadczalnych lub w przypadku wystąpienia powikłań lub choroby zostaną poddane eutanazji zgodnie z wytycznymi lokalnej komisji etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach i załącznikiem nr IV dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 roku w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych, a następnie przekazane do utylizacji.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

440 myszy szczepu BALB/c, samce

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

× EBSCO; _×_ PUBMED; _×_ Google Scholar;; _×_ ScienceDirect; _×_ Web of Science (JCR);

Wykorzystałem słowa kluczowe:

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

Ból trzewny; nieswoiste choroby zapalne jelit; układ serotoninowy; układ kanabinoidowy; model zwierzęcy nieswoistych chorób zapalnych jelit; miograficzny pomiar bólu trzewnego

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zbadanie zależności pomiędzy układem serotoninowym i kanabinoidowym w patogenezie zapalnego bólu trzewnego wymaga zaistnienia interakcji układ pokarmowy – układ odpornościowy – 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 przebiegu choroby u człowieka; jednocześnie opisane procedury nie mogą zostać zastąpione przez badania z użyciem linii komórkowych, a zwierzęta kręgowie nie mogą zostać zastąpione innym modelem. Podsumowując, nie istnieje inna wystarczająca z naukowego punktu widzenia metoda, mogąca zastąpić zwierzęta laboratoryjne, która pozwoli zweryfikować postawioną hipotezę badawczą.

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 powodujące jak najmniejszy ból, cierpienie i trwałe uszkodzenie, ale jednocześnie z największym prawdopodobieństwem przynoszące rzetelne wyniki. Procedury, w których dochodzi do poważnych uszkodzeń, mogących powodować dotkliwy ból będą przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym.

- A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że endogenne układy serotoninowy i kanabinoidowy odgrywają ważną rolę w regulacji przekazywania sygnałów bólowych w przebiegu NZJ i mogą stanowić nowy cel farmakologiczny dla nowych terapeutyków. Układ serotoninowy został już wykorzystany jako cel dla leków o działaniu przeciwbiegunkowym i przeciwbólowym, które są stosowane w leczeniu chorób funkcjonalnych przewodu pokarmowego.
- B. Jak do tej pory nie udało się wprowadzić do praktyki klinicznej leków celujących w układ kanabinoidowy. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy są obawy przed niepożądanymi efektami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które obserwowano w pierwszych fazach badań klinicznych. Konieczne jest opracowanie alternatywnych ścieżek aktywacji układu kanabinoidowego, które pozwolą na opracowanie nowych metod regulacji funkcji przewodu pokarmowego. Uzyskanie

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

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku odkrywania nowych celów farmakologicznych dla leków przeciwbólowych działających w przewodzie pokarmowym.

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