

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Ocena potencjału przeciwzapalnego i przeciwnowotworowego ligandów receptorów kappa opioidowych w przebiegu stanu zapalnego jelita grubego i nowotworu jelita grubego – poszukiwanie nowych celów farmakologicznych**
2. Czas trwania projektu: 1.09.2020-1.09.2025 (60 miesięcy)
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): nieswoiste choroby zapalne jelit; receptory opioidowe kappa; nowotwór jelita grubego
4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)
A podstawowe – PB5 – układ żołądkowo-jelitowy z uwzględnieniem wątroby

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.

A podstawowe – PB5 – układ żołądkowo-jelitowy z uwzględnieniem wątroby

Celem niniejszego projektu jest wykonanie serii eksperymentów pozwalających na ocenę aktywności przeciwzapalnej i przeciwnowotworowej ligandów receptorów opioidowych kappa w chorobach przewodu pokarmowego. Skupimy się na następujących chorobach układu pokarmowego: wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i nowotworze jelita grubego.

Receptory kappa opioidowe zlokalizowane są w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, jak również w tkankach obwodowych. Receptory te uczestniczą w procesach związanych z nadmierną aktywacją układu odpornościowego, wpływają na perystaltykę jelit, regulują pracę mięśni, dodatkowo pełnią istotne funkcje w odczuwaniu bólu, depresji czy lęku.

Nasz zespół badawczy od wielu lat pracuje naukowo nad zagadnieniami związanymi z rolą opioidów (oraz receptorów opioidowych) w bólu, ich wpływem na działanie przewodu pokarmowego oraz rozwój i leczenie stanu zapalnego (wrzody żołądka, zapalenie jelit, nowotwór jelita grubego).

Badania w modelach zwierzęcych chorób zapalnych i nowotworowych oparte są o procedury skategoryzowane jako dotkliwe dla zwierząt. Wywołanie tych chorób u zwierząt wiąże się z możliwością wystąpienia następujących objawów - biegunki, jak również krwawienia z odbytu i utraty wagi – są to typowe objawy dla nieswoistych chorób zapalnych jelit obserwowane u człowieka. U części zwierząt nastąpi rozwój procesu nowotworowego na skutek podania czynnika mutagennego lub wszczepienia komórek nowotworowych.

Niemniej, wykorzystywane modele zwierzęce są zwalidowane w naszym laboratorium i używane od wielu lat. Naukowcy mają długoletnie doświadczenie w pracy na tych modelach zwierzęcych i potrafią ocenić stan zdrowia zwierząt (w przypadku wątpliwości mają możliwość konsultacji z weterynarzem). Ponadto we wniosku szczegółowo wymieniono objawy, które będą wskazaniem do wcześniejszej eutanazji (np. utrata masy ciała < 20%).

Wszystkie myszy zostaną uśmiercone w celu pobrania materiału do badań.

Wierzymy, że nasze badania przyczynią się do poszerzenia wiedzy podstawowej o receptorach opioidowych w stanie zapalnym i nowotworzeniu, ponadto w dalszej perspektywie mogą się przyczynić do udoskonalenia terapii

wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz opracowania nowych metod leczenia nowotworu jelita grubego.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

500; mysz domowa (*Mus musculus*), szczep: C57BL/6J, płeć: samce

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Niniejszy projekt badawczy został zweryfikowany pod kątem istniejącej wiedzy w zakresie objętym wnioskiem badawczym w dostępnych bazach danych ScienceDirect, Web of Science oraz PUBMED.

Dokonałiśmy wszelkich starań, aby dostosować nasz eksperyment do zasady 3R

Zasada zastąpienia:

Eksperymenty będą prowadzone dwutorowo: in vitro i in vivo (w przypadku oceny działania przeciwnowotworowego). Niemniej in vitro możliwa będzie praca na komórkach nabłonkowych i nerwowych – nie ma technik ani modeli badawczych dołączających do badań komórki układu odpornościowego – kluczowe w procesie nowotworzenia. W przypadku stanu zapalnego nie ma właściwych odpowiedników in vitro. Zastosowane modele in vitro nie stanowią dokładnych wskaźników prognostycznych dla procesów związanych z patogenezą chorób zapalnych i nowotworowych przewodu pokarmowego. Zatem jedyną możliwością oceny kompleksowej wpływu ligandów receptorów kappa opioidowych są eksperymenty w modelach badawczych z zastosowaniem zwierząt doświadczanych.

Zasada ograniczenia:

W zaplanowanych eksperymentach zostanie użyta minimalna liczba zwierząt niezbędna do przeprowadzenia zaplanowanych badań eksperymentalnych. W eksperymentach pozwalających na dobór właściwej dawki i drogi podania ograniczyliśmy liczbę zwierząt. W tzw. właściwych eksperymentach liczba ta została podwyższona celem uzyskania danych istotnych statystycznie.

Dalsze ograniczenie liczności grup badawczych mogłoby doprowadzić do otrzymania mało znaczących statystycznie pomiarów, co zmniejszyłoby wiarygodność otrzymanych wyników i spowodowało ewentualną konieczność powtórzenia eksperymentów.

Wykorzystanie badania endoskopowego do oceny progresji stanu zapalnego w jelitach pozwoli na istotne zredukowanie liczby uśmiercanych zwierząt. Bez wykorzystania endoskopii do oceny nasilenia stanu zapalnego w jelitach konieczne byłoby uśmiercenie grupy zwierząt w celu przeprowadzenia oceny makroskopowej, dzięki zastosowaniu endoskopu będzie możliwa ocena stanu zapalnego w różnych stadiach rozwoju.

Zasada udoskonalenia:

Eksperymenty na zwierzętach będą przeprowadzone przez osoby z dużym doświadczeniem w sposób, który ograniczy do minimum stres oraz dyskomfort zwierząt. Wszystkie czynności zostaną wykonane zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Ponadto, aby maksymalnie ograniczyć zwierzętom ból w czasie

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

eksperymentów wszelkie procedury zostaną wykonane z zastosowaniem odpowiednich metod znieczulenia. Procedury będą przeprowadzane w sposób opanowany, spokojny, z wcześniejszym oswojeniem zwierzęcia. Zwierzęta będą przetrzymywane w warunkach odpowiednich dla potrzeb gatunku. Miejsca bytowania zwierząt zostaną wzbogacone różnorodnymi zabawkami w celu zmniejszenia ich niepokoju (poliwęglanowe/drewniane lub papierowe domki, tunele, rolki). W przypadku wystąpienia zachowań agresywnych w klatce zwierzęta zostaną rozdzielone.

Po zakończonych pracach eksperymentalnych zwierzęta doświadczalne zostaną uśmiercone w sposób humanitarny.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- X 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.