

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Adhezyjny receptor oddziałujący z białkami G F5 jako cel w terapii nowotworów jelita grubego związanych ze stanem zapalnym**

2. Czas trwania projektu: **01.04.2020 – 01.04.2025**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **adhezyjny receptor oddziałujący z białkami G F5; ADGRF; nowotwory jelita grubego związane ze stanem zapalnym; mysi model nowotworów jelita grubego związanych ze stanem zapalnym; odpowiedź immunologiczna**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **[A] badania podstawowe; [PB5] układ żołądkowo-jelitowy z uwzględnieniem wątroby; [PB7] układ odpornościowy**

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.

Nowotwory jelita grubego związane ze stanem zapalnym (CAC) są jednym z typów nowotworów jelita grubego, których ryzyko rozwoju jest znacznie wyższe u osób z chorobami zapalnymi jelit, tj. chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pomimo intensywnych badań patogeneza CAC jest słabo poznana lecz przypuszcza się, że wiele czynników przyczynia się do rozwoju CAC, a wśród nich wyróżnia się zmiany w obrębie transkryptomu oraz mikrobiomu, które prowadzą do zaburzeń homeostazy jelit oraz deregulacji odpowiedzi immunologicznej.

Nasze wstępne badania prowadzone w poszukiwaniu czynników zaangażowanych w rozwój CAC ujawniły deregulację ekspresji adhezyjnego receptora oddziałującego z białkami G F5 u pacjentów z CAC.

Celem doświadczenia będzie określenie udziału sygnalizacji modulowanej za pośrednictwem ADGRF5 w nowotworach jelita grubego związanych ze stanem zapalnym. Prowadzone doświadczenia pozwolą na ocenę znaczenia obecności oraz braku ADGRF5 w komórkach układu immunologicznego i potencjalnego wykorzystania modyfikowanych komórek układu immunologicznego z delecją genu ADGRF5 w terapii CAC. Wyniki projektu z całą pewnością przyczynią się do pogłębienia wiedzy w obszarze patologii CAC oraz biologii receptorów siedmiotransbłonowych.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

1. Mysz domowa ♀♂ C57BL/6 typu dzikiego (290)
2. Mysz domowa ♀♂ C57BL/6 z nokautem genu *Adgrf5* (60)

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, zweryfikowałem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych takich jak: EBSCO (<https://www.ebsco.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>), Web of Science ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)) wykorzystując następujące słowa kluczowe: nowotwory jelita grubego, nowotwory jelita grubego związane ze stanem zapalnym, model zwierzęcy nowotworów jelita grubego, model zwierzęcy nowotworów jelita grubego związanych ze stanem zapalnym jelita grubego, leczenie nowotworów jelita grubego związanych ze stanem zapalnym, adhezyjny receptor oddziałujący z białkami G F5, adhezyjne receptory oddziałujące z białkami G.

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaproponowana hipoteza badawcza mająca na celu ocenę ADGRF5, jako celu w leczeniu CAC posiada silne podstawy teoretyczne i jest obiecującym

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

kierunkiem badawczym o aspekcie translacyjnym [Literatura: 1) Wuensch T. i wsp., *Expression Analysis of Fibronectin Type III Domain-Containing (FNDC) Genes in Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer*. *Gastroenterol Res Pract.* 2019. 3784172; 2) Ariestanti D.M. i wsp., *Targeted Disruption of Ig-Hepta/Gpr116 Causes Emphysema-like Symptoms That Are Associated with Alveolar Macrophage Activation*. *J Biol Chem.* 2015. 290, 11032–11040; 3) Yang L. i wsp., *High expression of GPR116 indicates poor survival outcome and promotes tumor progression in colorectal carcinoma*. *Oncotarget.* 2017. 8, 47943–47956]. Prowadzone aktualnie w zespole badania, ujawniły nadekspresję ADGRF5 w jelicie grubym pobranych od osób z CAC w porównaniu do prawidłowego nabłonka jelita grubego. Podobieństwo budowy układu pokarmowego, zarówno w aspekcie anatomicznym, jak i fizjologii myszy i człowieka pozwoli na odwzorowanie choroby w modelu zwierzęcym. Co więcej, po wnikliwej analizie stwierdzono, że opisane procedury nie mogą zostać przeprowadzone na innym modelu niż zwierzęta kręgowce. Użycie linii komórkowych nie pozwoliłoby na odzwierciedlenie interakcji i wzajemnych zależności istniejących w organizmie *in vivo*. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda, mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników, w której nieużywane byłyby zwierzęta laboratoryjne.

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.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że ADGRF5 może stanowić atrakcyjny cel terapeutyczny w leczeniu CAC.

B. Brak jest danych dotyczących obecności/braku ADGRF5 w komórkach układu immunologicznego w nowotworach jelita grubego związanych ze stanem zapalnym, jak również nieznane są mechanizmy działania szlaków sygnalizacyjnych regulowanych przez ADGRF5 w tej patologii jelita grubego.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na lepsze poznanie podłoża molekularnego CAC, jak również przyczyni się do rozwoju klinicznej i przedklinicznej gastroenterologii i farmakologii.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku wysoce zintegrowanej odpowiedzi immunologicznej w obrębie jelita.

B/ Projekt może wpłynąć na sposób, w jaki lekarze gastroenterolodzy będą leczyć pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☐ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.