

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

„Rola wspólnych ścieżek sygnałowych przekąźnictwa kannabinoidowego oraz zależnego od nocyceptyny w stanie zapalnym jelit.”

2. Czas trwania projektu 01.03.2021-30.08.2022

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): nieswoiste choroby zapalne jelit, zapalenie jelit, kannabinoidy, opioidy, nocyceptyna

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

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

Celem niniejszego projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że istnieje komunikacja pomiędzy przekąźnictwem kannabinoidowym oraz zależnym od nocyceptyny w stanie zapalnym jelit.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa chorób zapalnych przewodu pokarmowego, do której należy głównie choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Uważa się, że na rozwój tych chorób u człowieka składa się wiele czynników, m.in. genetycznych i środowiskowych. Największa zachorowalność na NChZJ notowana jest w krajach wysoko rozwiniętych, a jej wzrost obserwuje się w Europie centralnej z uwagi na westernizację tego regionu. Objawy jakie prezentują chorzy z NChZJ to głównie ból brzucha, biegunka (często krwista powodująca anemię), a sama choroba jest przewlekła i przebiega z okresami wycofywania się oraz nawrotu objawów. Mimo szybkiego rozwoju wiedzy o NChZJ całkowite wyleczenie nie jest możliwe, a leczenie polega na opanowywaniu zaostrzeń choroby. Szeroka gama leków dostępna dla pacjentów nie gwarantuje stuprocentowej skuteczności, a objawy niepożądane są często obserwowane. Dlatego też wciąż poszukiwane są nowe metody leczenia NChZJ.

Zarówno endogenne układy kannabinoidowy (ang. endogenous cannabinoid system, ECS) jak i układ opioidowy mają uznane miejsce w rozwoju i leczeniu stanu zapalnego jelit. Receptor dla nocyceptyny (NOP) uważany jest za ‘nieklasyczny’ receptor opioidowy. Opierając się na dostępnych doniesieniach literaturowych nasz zespół chce zweryfikować hipotezę i poznać mechanizmy stojące za komunikacją pomiędzy ECS a NOP w stanie zapalnym jelit. Poza aspektem czysto naukowym, który niesie za sobą

postęp wiedzy w zakresie funkcjonowania ww. układów w organizmie człowieka w dalszej perspektywie możliwe będzie opracowanie nowych metod terapeutycznych leczenia pacjentów z NChZJ opartych na obydwu układach.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, *Mus musculus*, szczep BALB/c, płęć samce. Liczba użytych zwierząt: 90

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

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

Wykorzystałem słowa kluczowe:

Nieswoiste choroby zapalne jelit, kannabinoidy, nocyceptyna

Zastąpienie:

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zbadanie zależności między układem kannabinoidowym a receptorem dla nocyceptyny wymaga badań z użyciem 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 kręgowie nie mogą zostać zastąpione innym modelem. Z uwagi na brak danych klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania danego związku u ludzi, badania na ochotnicach byłby niedopuszczalne. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda, w której nie używane byłyby zwierzęta laboratoryjne mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników.

Ograniczenie:

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 tak dobrano gatunek i szczep zwierząt laboratoryjnych oraz model choroby zapalnej jelit, aby zapewnić jak największą powtarzalność wyników. Wybrane modele choroby wrzodowej są relatywnie proste w porównaniu do innych dostępnych w literaturze, nie wymagają przeprowadzania skomplikowanych zabiegów chirurgicznych lub wielokrotnych podań substancji. Co

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

ważne, wybrane do badań modele cechuje bardzo niska śmiertelność, dzięki czemu ilość zwierząt jest zredukowana do absolutnego minimum jednocześnie zachowując możliwość uzyskania wyników istotnie statystycznych.

Udoskonalenie:

Samce myszy domowej przebywając w większej ilości w klatkach przez długi czas mogą wykazywać agresję w stosunku do innych myszy. Wybrany do badań szczep myszy domowej cechuje względnie niska agresywność wewnątrzklatkowa, tym samym dołożono wszelkich starań, aby myszy doznały jak najmniejszego cierpienia oczekując na eksperyment (Lidster, K., Owen, K., Browne, W.J. et al. Cage aggression in group-housed laboratory male mice: an international data crowdsourcing project. Sci Rep 9, 15211 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51674-z>)

Dodatkowo zwierzęta laboratoryjne przebywają w odpowiednich klatkach wzbogaconych o papierową rolkę pozwalającą na obniżenie poziomu stresu zwierząt. Model choroby zapalnej jelit zostały tak wybrany, aby dostarczyć jak najmniejszych cierpień dla zwierząt. Planowany eksperyment jest krótki (7 dni) oraz w jego obrębie wykonuje się mało dotkliwych czynności (4 podania dożołądkowe/myszy). Dodatkowo celem zminimalizowania cierpienia u zwierząt zrezygnowano z pobierania krwi do dalszych badań.

Niestety, podczas wykonywanych procedur nie jest możliwe zastosowania środków znieczulających (np. izofluran) i/lub przeciwbólowych (np. opioidy), gdyż uznano, że mogłyby one wpłynąć na przebieg procedur, a uzyskane wyniki mogłyby być niezetelne. Wynika to z przeciwzapalnych właściwości anestetyków (Björck S et al., Dig Dis Sci. 1997 Apr;42(4):824-32; Arlander E et al, Aliment Pharmacol Ther. 1996 Feb;10(1):73-81; Chiang N et al, PLoS One. 2008 Apr 2;3(4):e1879. doi: 10.1371/journal.pone.0001879) i analgetyków (Jirkof P, Lab Anim (NY). 2017 Mar 22;46(4):123-128. doi: 10.1038/labani.1216; Docherty MJ et al., Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011 Sep;7(9):592-601).

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.