

## NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Ocena działania przeciwzapalnego i przeciwnowotworowego ligandów receptora GPR18 w przebiegu stanu zapalnego jelita grubego i nowotworu jelita grubego – weryfikacja hipotezy w modelu zwierzęcym**
2. Czas trwania projektu: 1.07.2020-1.07.2023 (36 miesięcy)
3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): nieswoiste choroby zapalne jelit; układ endokannabinoidowy; receptor GPR18; 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 weryfikacja hipotezy, że modulowanie działania receptora GPR18 może mieć znaczenie w rozwoju stanu zapalnego układu pokarmowego i nowotworu jelita grubego.

W swoich badaniach chcielibyśmy się skupić na ocenie roli receptora GPR18 w przebiegu stanu zapalnego jelita grubego, jak również w chorobie nowotworowej wywołanej toczącym się przewlekłym stanem zapalnym w obrębie jelita grubego.

Choroby zapalne jelita grubego są powszechnym problemem dotyczącym wiele osób na całym świecie. Biorąc pod uwagę zjawisko starzenia się społeczeństwa, częstość ich występowania z pewnością będzie wzrastać. Stan zapalny w obrębie jelita związany jest z nagromadzeniem się komórek układu odpornościowego w ścianie jelita i uszkodzeniem nabłonka jelitowego, w wyniku czego dochodzi do powstania objawów klinicznych u pacjenta w postaci bólów brzucha, nudności, biegunek. Mogą występować także objawy ogólnoustrojowe, jak gorączka, osłabienie, spadek masy ciała. Ponadto występowanie stanów zapalnych w obrębie jelita predysponuje do powstania nowotworu jelita grubego, który rozwija się u 20-25% pacjentów.

Receptor GPR18 jest receptorem sierocym należącym do rodziny receptorów układu endokannabinoidowego. Do jego ligandów zaliczamy m.in: NAGly, O-1602, Abn-CBD. Receptor GPR18 wykazuje ekspresję zarówno wewnątrz komórki, jak i w błonie komórkowej. Szczególnie wysoka ekspresja tego białka została wykryta w jądrach, ośrodkowym układzie nerwowym i tkance limfatycznej - szczególnie w komórkach limfocytów obwodowych. Zaburzenia funkcjonowania receptora są związane ze schorzeniami metabolicznymi takimi jak otyłość, z procesami przeciwzapalnymi (przyspiesza wygaszanie zapalenia) czy przeciwnowotworowymi.

Procedury w ramach planowanego projektu są skategoryzowane jako dotkliwe. Mogą powodować u zwierząt biegunkę, jak również krwawienie z odbytu i utratę wagi – są to typowe objawy dla nieswoistych chorób zapalnych jelit obserwowane u człowieka. 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 wymienili objawy, które będą wskazaniem do wcześniejszej eutanazji (np. utrata masy ciała < 20%).

U części zwierząt nastąpi rozwój procesu nowotworowego na skutek podania czynnika mutagennego lub wszczepienia komórek nowotworowych. Wszystkie myszy zostaną uśmiercone w celu pobrania materiału do badań.

Nasze badania te pozwolą poszerzyć wiedzę podstawową o rolę receptora GPR18 w stanie zapalnym jelit i nowotworzeniu, ale również mogą się przyczynić do rozwoju gastroenterologii, jak również farmakologii – przy projektowaniu nowych leków.

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

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

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

Uzyskane dane pozwolą na zweryfikowanie hipotezy badawczej, w dalszej perspektywie na zaprojektowanie nowych leków, doświadczenia będą prowadzone, uwzględniając przy tym dobrostan zwierząt.

### Zasada zastąpienia:

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaprojektowanie i walidacja skuteczności nowych form terapii chorób zapalnych i nowotworowych dolnego odcinka układu pokarmowego 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 są dotkliwe, ale nie mogą zostać zastąpione przez badania z użyciem linii komórkowych, gdyż do odwzorowania badanego działania receptora GPR18 w nowotworzeniu i chorobach zapalnych potrzebne jest odwzorowanie interakcji pomiędzy poszczególnymi tkankami i układami, dlatego w celu otrzymania najbardziej miarodajnych i wiarygodnych wyników należy do eksperymentu wykorzystać organizm żywy.

### Zasada ograniczenia:

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. Ponadto zwierzęta zostają poddane na wstępie procedurze habituacji, co przyczynia się do zmniejszenia ich dyskomfortu i dystresu podczas prowadzonych eksperymentów.

### Zasada udoskonalenia:

W celu uzyskania miarodajnych wyników, konieczne jest wykonanie poszczególnych eksperymentów

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

dwukrotnie. Pomiędzy osobnikami mogą występować znaczące różnice w składzie mikrobioty jelitowej i mogą one wpływać na wyniki eksperymentu. Zwierzęta będą miały wzbogacone środowisko poprzez dodanie im domków, tuneli lub rolek – poliwęglanowych lub papierowych, co obniży dystres zwierząt. Dodatkowo wszystkie procedury będą wykonywane przez doświadczonych eksperymentatorów. Ponadto zwierzęta po aklimatyzacji będą poddane habituacji, co pozwoli im na oswojenie się z przygotowywanymi czynnościami w procedurach. Wyjmowanie zwierząt z klatek będzie ograniczone do minimum.

W związku z koniecznością pobrania tkanek, nie ma możliwości ponownego wykorzystania zwierząt do badań lub oddania ich do adopcji.

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.