

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Wpływ związków o właściwościach podwójnego antagonisty receptorów serotoninowych 5-HT₃/5-HT₆ na czynności motoryczne przewodu pokarmowego i odczuwanie bólu oraz ich aktywność przeciwzapalną”

2. Czas trwania projektu: 05.2020-05.2024 (4 lata)

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): biegunka; receptory serotoninowe typu 3; receptory serotoninowe typu 6; model zwierzęcy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

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

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

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.

Celem niniejszego projektu jest opracowanie nowych terapeutyków do leczenia zaburzeń perystaltyki oraz bólu towarzyszącemu zespołowi jelita drażliwego (ZJD) oraz stanu zapalnego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ). Obie wymienione choroby charakteryzują się wysoką zapadalnością w młodym wieku, a dotychczasowe leczenie jest niewystarczające (1).

Literatura podaje, że serotonina (5-HT) może być jednym z czynników biorących udział w patogenezie, zarówno ZJD, jak i NChZJ. Obecnie antagoniści receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃R) są szeroko stosowani w leczeniu ZJD, jednakże często towarzyszące im skutki uboczne obniżają ich skuteczność (2). Ponadto, grupa badaczy ze Szwecji udowodniła niedawno, że antagoniści 5-HT₆R typu 6 (5-HT₆R) również spowalniają motorykę jelit, sugerując potencjalne zastosowanie w leczeniu

biegunki (3).

W przedstawionym projekcie chcemy przetestować innowacyjne związki posiadające właściwości podwójnego antagonisty 5-HT₃R i 5-HT₆R oraz związki odnośnikowe. Stosując te pierwsze spodziewamy się silnego efektu przeciwbiegunkowego i przeciwbólowego oraz przeciwzapalnego. Przypuszczamy, że zastosowanie związku o właściwościach podwójnego antagonisty pozwoli na stosowanie mniejszych jego dawek u pacjentów, a tym samym na złagodzenie potencjalnych skutków ubocznych.

Wyniki badań mogą przyczynić się do stworzenia bezpiecznych terapeutyków, które nie wykazują efektów ubocznych, a są równie lub bardziej skuteczne jak leki obecnie stosowane.

Literatura:

1. Fichna J, editor. Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 1. 2017.
2. Binienda A, Storr M, Fichna J, Salaga M. Efficacy and safety of serotonin receptor ligands in the treatment of irritable bowel syndrome: a review. Curr Drug Targets. 2017;19:1–8.
3. Hagsäter SM, Lisinski A, Eriksson E. 5-HT₆ receptor antagonism reduces defecation in rat: A potential treatment strategy for irritable bowel syndrome with diarrhea. Eur J Pharmacol. 2019;864:172718.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

420; mysz domowa, szczep: Balb/c, płeć: samce

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);

Wykorzystałam słowa kluczowe:

biegunka; receptory serotoniny typu 3; receptory serotoniny typu 6; model zwierzęcy

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

wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaprojektowanie i walidacja skuteczności nowych form terapii ZJD i NChZJ wymaga interakcji układ pokarmowy – układ odpornościowy – ośrodkowy układ nerwowy w organizmie żywym (1). Ponadto układ pokarmowy myszy posiada podobną budowę anatomiczną i fizjologię do układu pokarmowego człowieka (2). 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. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda, w której nie używane byłyby zwierzęta laboratoryjne mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników.

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. Procedury w ramach tego projektu, w których dochodzi do poważnych uszkodzeń, mogących powodować dotkliwy ból będą przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że antagoniści 5-HT₃R i 5-HT₆R wykazują właściwości spowalniające motorykę przewodu pokarmowego, uczestniczą w modulacji odczuwania bólu oraz działają przeciwzapalnie. Uzyskane informacje stanowią materiał wyjściowy do projektowania środków terapeutycznych w leczeniu ZJD i NChZJ.

B. Pożądane są nowe formy terapii ZJD i NChZJ, o wysokiej skuteczności i korzystnym dla pacjenta profilu farmakologicznym (w tym: braku objawów niepożądanych).

Uzyskanie danych z proponowanego projektu daje szansę na rozwój klinicznej i przedklinicznej gastroenterologii i farmakologii w Polsce i na świecie.

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku projektowania skutecznych leków przeciw ZJD i NChZJ oraz modulacji odpowiedzi organizmu na stan zapalny.

B/ Projekt może wpłynąć na sposób, w jaki lekarze gastroenterolodzy będą leczyć pacjentów z ZJD i

NChZJ.

Literatura:

1. Fichna J, editor. Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 1. 2017.
2. Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? DMM Dis Model Mech. 2015;8(1):1–16.
3. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(4):303–6.

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.