

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Poszukiwanie nowych leków przeciwzapalnych opartych na działaniu przeciwbakteryjnym w nieswoistych chorobach zapalnych jelit**

2. Czas trwania projektu 06.2018 – 05.2023

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **nieswoiste choroby zapalne jelit; mikrobiota; model zwierzęcy nieswoistych chorób zapalnych jelit; defensyny**

4. 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 doświadczenia jest określenie skuteczności działania badanych formułacji w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), w tym choroba Leśniowskiego-Crohn'a (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), to grupa chorób zapalnych przewodu pokarmowego o niezupełnie wyjaśnionej etiologii. Czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne są udowodnionymi składowymi biorącymi udział w rozwoju NChZJ. Zapadalność na NChZJ ciągle rośnie, a największą zapadalność notuje się w krajach wysoko rozwiniętych: Wielkiej Brytanii, Stanach

Zjednoczonych, Kanadzie i Europie Północnej.

Mimo dostępności szerokiej gamy leków, w tym glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych czy leczenia biologicznego, skuteczność terapii słabnie wraz z czasem trwania choroby. Dodatkowo, część pacjentów nie reaguje na zastosowane leczenie; często występują również uporczywe objawy niepożądane zastosowanej terapii. Stąd silna potrzeba całkowitego wyjaśnienia patomechanizmów biorących udział w rozwoju choroby, co umożliwi postęp w skutecznym leczeniu pacjentów z NChZJ.

Według obecnie dostępnej wiedzy na pierwszy plan w patofizjologii NChZJ wysuwa się zmiana w obrębie mikroflory jelitowej. Osiągnięcia technologii sekwencjonowania genomu oraz bioinformatyki przyniosły dane na temat składu oraz funkcjonowania mikrobioty zarówno w zdrowiu, jak i podczas stanu zapalnego jelit. Manipulacja mikroflorą jelitową z wykorzystaniem diety, związków chemicznych (takich jak kwas masłowy) czy transplantacji kału może mieć wpływ na aktywność choroby pacjentów z NChZJ. Związki chemiczne będące pochodnymi endogennych peptydów mających działanie bakteriobójcze mogą okazać się potencjalnymi lekami w NChZJ.

Dodatkowo szansę na zwiększenie skuteczności leczenia stanowi modyfikacja formulacji w postaci której leki podawane są pacjentom. Dowiedziono, że enkapsulacja związków o działaniu leczniczym w liposomach – małych lipidowych pęcherzykach, w których zawarty jest roztwór wodny, umożliwia celowane dostarczenie leku do miejsc zmienionych zapalnie, zwiększenie jego akumulacji w tkankach, a także wydłużenie czasu działania leku.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

588 myszy szczepu BALB/c, płeć: samce

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

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

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

Wykorzystałem słowa kluczowe:

nieswoiste choroby zapalne jelit; mikrobiota; model zwierzęcy nieswoistych chorób zapalnych jelit; defensyny

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaprojektowanie i walidacja skuteczności nowych form terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) 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 nie mogą zostać zastąpione przez badania z użyciem linii komórkowych, a zwierzęta kręgowce nie mogą zostać zastąpione innym modelem. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników, w której nie używane 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. 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 mikroflora jest kluczowym elementem patofizjologii NChZJ i może stanowić materiał wyjściowy do projektowania środków terapeutycznych w leczeniu pacjentów cierpiących na te choroby.

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

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli 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 NChZJ i odpowiedzi organizmu na stan zapalny w obrębie błony śluzowej jelita i jego głębszych warstw.

B/ Projekt może płynąć na sposób, w jaki lekarze gastroenterolodzy będą leczyć pacjentów z NChZJ.

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.