

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Receptory dla wolnych kwasów tłuszczowych jako cel farmakologiczny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: walidacja hipotezy i opracowanie nowych kandydatów na leki

2. Czas trwania projektu: 06.2018-05.2023 (5 lat)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): nieswoiste choroby zapalne jelit; receptory dla wolnych kwasów tłuszczowych; receptory sprzężone z białkiem G; związki o działaniu przeciwzapalnym

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 niniejszego projektu jest opracowanie nowych terapeutyków do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CD), wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (UC) i raku jelita grubego (RJG) w oparciu o związki pochodzenia naturalnego i/lub syntetycznego wykazujące powinowactwo do receptorów dla wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fatty acid receptors; FFARs).

Innowacyjność niniejszego projektu wynika z zastosowania nowego celu farmakologicznego - receptorów FFAR, których rola w patofizjologii stanów zapalnych jelit i RJG nie została ostatecznie zweryfikowana. Dostępne obecnie informacje na temat lokalizacji w przewodzie pokarmowym i

wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych aktywowanych przez receptory FFAR pozwalają przypuszczać, że białka te kontrolują odpowiedź immunologiczną organizmu i regenerację uszkodzonych przez stan zapalny tkanek.

Wyniki badań mogą przyczynić się do stworzenia bezpiecznych terapeutyków, które nie wykazują efektów ubocznych, a są równie skuteczne jak leki konwencjonalne. Ponadto, w celu zwiększenia efektywności wybrane związki połączone zostaną ze związkami metali (np. srebro, złoto), które działają na mikroorganizmy bytujące w przewodzie pokarmowym eliminując te, które przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego. Takie połączenie może okazać się rewolucyjne i przyczynić do poprawienia skuteczności terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz RJG i jakości życia pacjentów na całym świecie. Warto zauważyć, że dotychczas stosowane terapie są obarczone dużym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych (np. przy długotrwałej terapii steroidowej) lub są bardzo drogie i dla wielu niedostępne (np. najnowsze leki biologiczne oparte na przeciwciałach).

Badania prowadzone w ramach projektu będą finansowane z grantu FNP TEAM, nr decyzji DPK_432_6152_2017_Fichna_J.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

834; mysz domowa, szczep: C57BL/6, 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);

Wykorzystałem słowa kluczowe:

nieswoiste choroby zapalne jelit; receptory dla wolnych kwasów tłuszczowych; receptory sprzężone z

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

białkiem G; związki o działaniu przeciwzapalnym

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zaprojektowanie i walidacja skuteczności nowych form terapii NChZJ i RJG 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, 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 agoniści receptorów dla wolnych kwasów tłuszczowych, ze względu m.in. na działanie przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe i immunomodulacyjne mogą stanowić materiał wyjściowy do projektowania środków terapeutycznych w leczeniu NChZJ i RJG.

B. Pożądane są nowe formy terapii NChZJ i RJG, 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 NChZJ i RJG oraz modulacji odpowiedzi organizmu na stan zapalny i procesy nowotworowe w obrębie błony śluzowej jelita i jego głębszych warstw.

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

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.