

NETECHNICKÉ SHRNTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů	
Heterotopická transplantace srdce u potkanů, modifikovaná technika. Imunomodulace organismu příjemce na alogenní tkáň pomocí mezenchymových kmenových buněk a cyklosporinu.	
Doba trvání projektu pokusů	1.1.2018-31.12.2022
Klíčová slova - maximálně 5	
Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka	
<input type="checkbox"/>	základní výzkum
<input checked="" type="checkbox"/>	translační nebo aplikovaný výzkum
<input type="checkbox"/>	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
<input type="checkbox"/>	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
<input type="checkbox"/>	zachování druhů
<input type="checkbox"/>	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
<input type="checkbox"/>	trestní řízení a jiné soudní řízení
Cíle projektu pokusů (např. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)	
Pracovní hypotéza: Navození imunitní tolerance intravenózní aplikací dárcovských mezenchymálních kmenových buněk u potkanů po heterotopické (abdomen) transplantaci srdce. Zjištění procenta orgánových rejekcí a rychlost jejich nástupu v jednotlivých skupinách. Cíl projektu	
<ol style="list-style-type: none"> 1) Příprava a natrénování modifikované techniky heterotopické transplantace srdce u potkanů. 2) Posoudit efektivitu mezenchymových kmenových buněk potkanů v navození imunoprese /tolerance/ imunomodulace u potkanů po heterotopické transplantaci srdce. 3) Určit nejvhodnější protokol infuze mezenchymových kmenových buněk (dávka, místo aplikace, timing). 4) Srovnání účinnosti mezenchymových kmenových buněk v navození imunotolerance event. zabránění akutní rejekce s klasickým imunopresivním preparátem cyklosporinem A. 	
Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)	
<p>Model heterotopické transplantace srdce u laboratorních potkanů (<i>Rattus norvegicus</i>) je v různých technických modifikacích používán od roku 1964 a je akceptován jako nejčastější zvířecí model pro studium mechanismů transplantační imunologie, imunotolerance, rejekce a pro studium nových imunopresivních preparátů. Výhodou potkaních modelů je jejich dostupnost, poměrně malá biologická variabilita, přirozeně vyšší odolnost proti infekčním chorobám a v neposlední řadě menší ekonomická náročnost jejich péče, co z nich dělá atraktivní model pro výzkum.</p> <p>V humánní medicíně, především v oblasti orgánových transplantací, implantací alogenních štěpů (cévní, chlopenní...) navození permanentní imunologické tolerance vůči dárcovským antigenům bez nutnosti imunopresivní léčby nebo s významnou redukcí dávek klasických imunopresivních preparátů, by znamenalo prodloužení životnosti transplantovaných orgánů a aloštěpů, zmírnění nebo úplné potlačení rejekčních reakcí a taky vedlejších a negativních dopadů chronické imunopresivní léčby a tedy významné zlepšení kvality života pacientů po transplantaci.</p>	
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá	
<p>V projektu budou využity kmeny potkanů Wistar (event. Brown Norway) a Lewis jako nepříbuzenské kmeny vhodné pro testování imunologických reakcí po transplantaci srdečních alograftů. Rovněž se bude testovat schopnost mezenchymových kmenových buněk této imunologické reakci zabránit. Ta bude srovnávána s imunologickou odpovědí při použití klasického imunopresivního preparátu cyklosporinu. Tyto kmeny jsou používány i ve světových laboratořích řadu let a jsou vhodné k navrhovaným studiím tohoto projektu. Pro dokončení pokusů ze studie (skupina C a D) požadujeme celkem 60 zvířat, pro správné statistické vyhodnocení.</p>	
Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?	
<p>Veškeré chirurgické zákroky budou provedeny v celkové anestézii. Pravidelné echokardiografické kontroly budou provedeny v inhalační anestézii. Míra závažnosti bude střední. Na konci pokusu budou zvířata usmrcena předávkováním anestetikem a bude proveden odběr a analýza srdce.</p>	

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uveďte, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Tyto pokusy lze provést pouze in vivo a nelze je nahradit alternativními metodami, protože jenom in vivo je možné sledovat a komplexně posoudit rozvoj tkáňového poškození srdce a dalších orgánů (především ledvin), imunologickou reakci živého organismu a ovlivnění rejekce novými typy imunopresivních preparátů.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Bude využit pouze počet zvířat nezbytný pro vytvoření statisticky významné skupiny pro další zhodnocení výsledků.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Výhodou potkaních modelů je jejich dostupnost, poměrně malá biologická variabilita, přirozeně vyšší odolnost proti infekčním chorobám a v neposlední řadě menší ekonomická náročnost jejich péče, co z nich dělá atraktivní model pro výzkum.