

Vyplňujte jen bílé kolonky!

Formulář vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu.

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ

Efekt selektivní inhibice matrix metaloproteázy 9 pro prevenci vzniku ischemicko-reperfučního poškození štetu v průběhu transplantace jater - experiment na praseti domácím

Doba trvání projektu pokusů *dr* 31.12.2023

Klíčová slova - *maximálně 5* Ortotopická transplantace jater, prase domácí, ischemicko-reperfuční poškození, matrix metaloproteázy

Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

	<input type="checkbox"/>	základní výzkum
X	<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)

Cílem projektu je ověřit efekt inhibice matrix metaloproteázy 9 v prevenci ischemicko-reperfučního poškození jaterního štetu při jeho transplantaci.

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)

Přínosem je optimalizace výsledků transplantace jater a navýšení počtu transplantací, který je limitován počty dárců u nichž vzhledem k rostoucímu věku a komorbiditám kvalita dárcovských jater klesá. Vzhledem k plánovanému přenosu výsledků do humánní medicíny bylo jako experimentální zvíře zvoleno prase domácí podobné svou anatomií i fyziologií člověku.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Použijeme prasata domácí z ověřeného chovu (plemeno přeštické černostrakaté). Předpokládaný věk zvířat je 3 - 4 měsíce. Plánujeme využít maximálně 80 zvířat (32 příjemců, 32 dárců, 16 náhradníků).

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

Příjemci pocítí dlouhodobou mírnou bolest utření či strach (střední míra závažnosti). Zvířata – příjemci podstoupí chirurgický zákrok, avšak v celkové anestezii. V pooperačním období budou podávána analgetika. Na závěr budou zvířata usmrcena v celkové anestezii, bude provedena pitva a odběr vzorků. Dárci po operaci nebudou probuzeni. Zvířata budou v každodenní péči humánních lékařů s platným osvědčením a v případě potřeby je zajištěna veterinární péče.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Experimenty plánované v tomto projektu jsou nezbytné pro ověření terapeutických možností prevence ischemicko-reperfučního poškození jaterního štetu v průběhu transplantace. Toto umožní optimalizaci výsledků transplantace a zvýšení počtu transplantovaných jater v humánní medicíně. Plánované experimenty nelze nahradit experimenty na menších zvířatech (laboratorní potkan, myš), protože u těchto zvířat se fyziologie jaterního parenchymu výrazně liší od lidské a přenos poznatků z modelu do klinické praxe by tak byl sporný. V současnosti neexistuje žádný jiný model, který by umožnil provést výzkum bez použití experimentálních zvířat.

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

Bude použit nejmenší možný počet zvířat nutných k provedení uvedeného pokusu. Práce navazuje na předchozí projekt: *Etablování experimentálního modelu ortotopické transplantace jater na praseti domácím*. Předpokládáme tedy dostatečnou technickou připravenost díky zmíněnému projektu, která umožní minimalizovat komplikace po tak náročném výkonu jako je ortotopická transplantace jater. Počty zvířat tak mohou být redukovány vzhledem k minimalizaci vyřazení zvířat z důvodu pooperačních komplikací. Experiment je navržen tak, aby data mohla být průběžně vyhodnocována. V okamžiku, kdy bude úspěšně odoperován dostatečný počet zvířat v experimentální i v kontrolní skupině a data budou hodnotitelná, bude pokus ukončen. Navrhovaný počet zvířat 80, je tak maximum, kterého nemusí být dosaženo. Předpokládáme určitou perioperační a pooperační mortalitu zvířat v souvislosti s náročným výkonem. Z důvodu předpokládaných komplikací (komplikace cévních anastomóz, komplikace rekonstrukce žlučových cest, metabolické poruchy, rané infekce, apod.), které se při experimentu s takto náročnou operativou při zachování všech zásad aseptického operování jako v humánní medicíně bohužel vyskytují, uvádíme počet zvířat s určitou rezervou. Počet zvířat zahrnuje i nutnou rezervu pro případ jejich vyřazení z důvodu imunologické nekompatibility jedinců.

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.

Cílem pokusu je, aby výsledky výuky byly extrapolovatelné do humánní medicíny. Z tohoto důvodu jsou vhodná domácí prasata do váhy 45 kg. Je zde podobná reaktivita organismu, fyziologie a vhodné anatomické poměry v dutině břišní. Dárci i příjemci budou operováni v celkové anestezii se zajištěním dostatečné analgezie. Dárci nebudou po ukončení odběru probouzeni. U příjemců budou následné kontroly probíhat rovněž v celkové anestezii. V období mezi jednotlivými zákroky bude analgezie zajištěna aplikací transdermálních náplastí Transtec 35 $\mu\text{g}/\text{hod}$, dávkování dle potřeby a klinických projevů diskomfortu. V případě pooperačních komplikací IIIa a více (dle humánní Clavien-Dindo klasifikace) bude pokus ukončen a zvíře usmrceno předávkováním anestetik. Na závěr budou zvířata usmrcena v celkové anestezii. Během celého experimentu bude zvířatům zajištěna dostatečná analgezie, budou v každodenní péči humánních lékařů s platným osvědčením a v případě potřeby je zajištěna veterinární péče.