

NETECHNICKÉ SHRNUÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Mechanismy vzniku peritoneálních adhezí a možnosti jejich prevence pomocí materiálů na bázi hyaluronanu

Doba trvání projektu pokusů 1. ledna 2020 - 31. prosince 2023

Klíčová slova - maximálně 5 peritoneum, adheze, fibróza, antiadheziva

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

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | základní výzkum |
| <input checked="" type="checkbox"/> | translační nebo aplikovaný výzkum |
| <input checked="" 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)

Peritoneální adheze (srůsty) představují závažnou a velice častou (incidence až kolem 90%) komplikaci po operacích břicha a pánevní oblasti. V důsledku vzniku adhezí mezi střevy a orgány v peritoneální dutině dochází k chronické bolestivosti a závažným pooperačním stavům jako jsou obstrukce střev a infertilita u žen. Tyto adheze vznikají jak přímo v místě operačního zákroku, tak v dalších místech vzdálených od místa primárního mechanického poškození. Mechanismy vzniku adhezí lokalizovaných na místo primárního mechanického poškození i difusních adhezí, fibrotické tkáně rozptýlené po peritoneu, nejsou zatím dostatečně popsány. Za účelem prevence vzniku srůstů jsou vyvíjeny nové antiadhezivní prostředky na bázi hyaluronanu jak ve formě filmů či membrán, tak nově ve formě gelů a solubilních přípravků. Náš výzkum tak může napomoci k vývoji účinnějších strategií zamezujících vzniku nežádoucích srůstů v peritoneu. Nové antiadhezivní prostředky budou vyvíjeny ve spolupráci firmou Contipro a.s. (Dolní Dobrouč, ČR).

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)

Hlavními cíli projektu jsou I. pochopení mechanismu vzniku a rozvoje lokalizovaných a difusních adhezí v peritoneu savčího organismu a II. vývoj nových antiadheziv ve formě textilií a filmů a solubilních antiadheziv. V rámci projektu bude sledován průběh vzniku peritoneálních adhezí, role leukocytárních buněk a solubilních mediátorů ve vzniku fibrotické tkáně. Za účelem komplexního popsání vzniku adhezí studujeme v rámci našeho výzkumu mechanismy vzniku a rozvoje peritoneálních adhezí jak v in vitro tak in vivo modelech. Očekávaným přínosem projektu bude pochopení mechanismů vzniku různých typů peritoneálních adhezí a umožnění vývoje účinnějších strategií zamezujících vzniku nežádoucích srůstů v peritoneu.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Studie bude provedena na dospělých samcích myši kmene C57Bl/6J, k tomuto účelu vhodných a běžně používaných. Z důvodů nutného statistického hodnocení je v průběhu řešení projektu plánováno použití celkem 800 myší, a to včetně kontrolních jedinců.

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

Operační procedura a následný vznik adhezí v peritoneu může vést k indukci mírného stresu u zvířete. Zvířata budou uspávána inhalační anestezií (Isoflurane, 2,5-5%). Okolí operační rány bude ošetřeno lokálním anestetikem lidokain (EMLA krém 5%). Na konci pokusu budou zvířata opět uspána inhalačním anestetikem, budou odebrány vzorky tkání a peritoneální laváž, nakonec bude odebráno maximální množství krve kardipunkcí a zvířata již nenabudou vědomí.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Zmíněným experimentům předcházelo rozsáhlé testování na různých in vitro modelech, paralelně s in vivo pokusy plánujeme pokračovat v testování na in vitro modelech primárních mesotheliálních buněk a peritoneálních fibroblastů – buněčných typů zodpovědných za vznik peritoneálních adhezí. Plánované pokusy na zvířatech nicméně nelze nahradit alternativními metodami, jelikož podmínky in vitro nedostatečně simulují odpověď mnohobuněčného savčího organismu.

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

Počet zvířat bude omezen na množství minimálně nutné pro statistické vyhodnocení dat získaných z pokusů, které budou průběžně vyhodnocovány. Všechny odebírané vzorky mohou být izolovány ze stejného pokusného zvířete, což výrazně omezi celkové množství zvířat použitých v experimentech.

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

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

Zvířata budou během těchto pokusů exponována pouze limitovanému stresu spojenému s operační procedurou a indukci peritoneálních adhezí. Během operací bude používána inhalační anestezie (Isoflurane, 2,5-5%), sterilní šicí materiál a lokální anestetikum lidokain (EMLA krém 5%). Inhalační anestezie bude použita i při ukončování pokusu. V případě neobvyklého chování zvířete v průběhu pokusu, které by značilo významný stres, bude u takového zvířete pokus ukončen okamžitým usmrcením zlomením vazů.