

Netechnické shrnutí:

154/2013

Název projektu pokusů:

BioPaceMaker: možnosti pluripotentních kmenových buněk při srdeční stimulaci u zvířecího modelu

Cíle projektu pokusů:

Cílem experimentů je detailně charakterizovat patologické efekty mutovaného lidského huntingtinu transgenních miniaturních prasat na funkční (Echocardiography, Cardiac MRI+Late Gadolinium Enhancement) a buněčné úrovni (cardiomyocytes) srdce. Využitím všech dostupných neinvazivních metodik a podrobnou biochemickou, histologickou a imunohistologickou analýzou porovnat F2 a F3 generaci transgenních prasat a jejich netransgenních sourozenců. Dalším cílem bude příprava iPSC a jejich diferenciaci do kardiomyocytů, které budou předmětem navazujících studií (elektrofyzilogie, aplikace inhibitorů, terapeutické intervence - transplantace).

Předpokládaným účelem a přínosem je získání nových poznatků v oblasti základního výzkumu a aplikovaného výzkumu s cílem zabránit a předejít následkům nebo léčit taková poškození u lidí.

Počty a druhy pokusných zvířat, která mají použita:

Pro studium Huntingtonovy nemoci je miniaturní prase ideální a vyhovuje pro svoji velikost, morfológickou a fyziologickou podobnost člověku. Ke studiu bude použita transgenní linie miniaturních prasat nesoucích gen kódující 548aa lidského mutovaného huntingtinu se 124 CAG/CAA repeticemi. Budou použiti jedinci obou pohlaví různé hmotnosti a věku. Celkem bude použito 100 prasat (po dobu 1 roku; 2014). Experimenty budou prováděny ve skupinách 5-10ks, uvedený počet je nezbytný pro možnou variabilní odpověď jedinců na traumatické nebo ischemické poškození a následnou terapii nebo transplantační zákrok.

Uplatnění metod v zájmu nahrazení a omezení používání pokusných zvířat a šetrného zacházení s nimi.

Alternativní metody nepostihují složitost zkoumané problematiky a proto nemohou nahradit navrhované pokusy *in vivo*. Mutovaný huntingtin, podobně jako přirozený huntingtin, je přítomný ve všech buňkách těla a jeho toxické účinky postihují, mimo jiné také kosterní svalovinu a svalovinu srdce. Současné sledování a porovnání neuroanatomických, histologických, biochemických a molekulárně biologických parametrů zdravých a postižených jedinců s identickým genetickým pozadím nelze v takovém rozsahu dosáhnout jinak než s využitím zvířecího modelu.

Chirurgické zákroky, katetrizační zákroky (a. et v. femoralis) a diagnostické zákroky (Echocardiography, Cardiac MRI+Late Gadolinium Enhancement) budou prováděny v celkové inhalační anestezii. Pro navození analgezie bude aplikován i. v. Fentanyl v době operace a i. m. Vetalgín po operaci.