

MUNI
MED

Animální modely v experimentální kardiologii

MUDr. Tibor Stračina, Ph.D. (stracina@med.muni.cz)

Laboratoř experimentální kardiologie, Fyziologický ústav LF MU



Animální model

- Celotělové modely
- Izolované orgány a tkáně
- Izolované buňky (primární buněčné kultury)

- Pokus na zvířeti

Pokusná zvířata a jejich ochrana

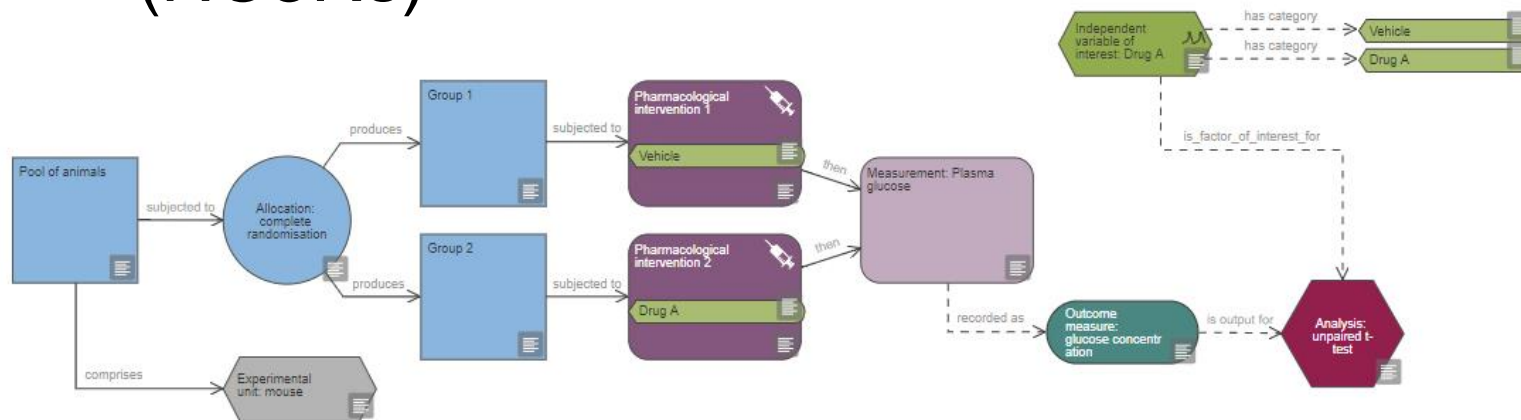
- Princip 3R (1959, W.M.S. Russell a R.L. Burch)
 - Reduction
 - Replacement
 - Refinement
- Evropská legislativa
- **Zákon č. 246/1992 Sb.**, na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů

Snižování počtu zvířat využitých ve výzkumu (Reduction)

- Nejnižší možný počet zvířat v experimentálních skupinách potřebný pro statistickou analýzu (důkaz rozdílu)
- Vhodný design, přesné plánování
- Randomizace
- Precizní metodika
- Pokročilé statistické metody

Design animálního experimentu

- Vše od hypotézy po interpretaci výsledků
- Experimental Design Assistant (NC3Rs)



Plánování pokusu na zvířatech

- PREPARE Guidelines (norecopa)
- Definice studie
- Dialog mezi vědci a chovateli zvířat
- Kontrola kvality jednotlivých částí studie



Nahrazování zvířat využitých ve výzkumu (Replacement)

- Využití jiných metod výzkumu
- Alternativní metody – např. buněčné modely, matematické modelování
- Nahrazení méně přesných metod přesnějšími

Zmírňování dopadů pokusů na zvířata (Refinement)

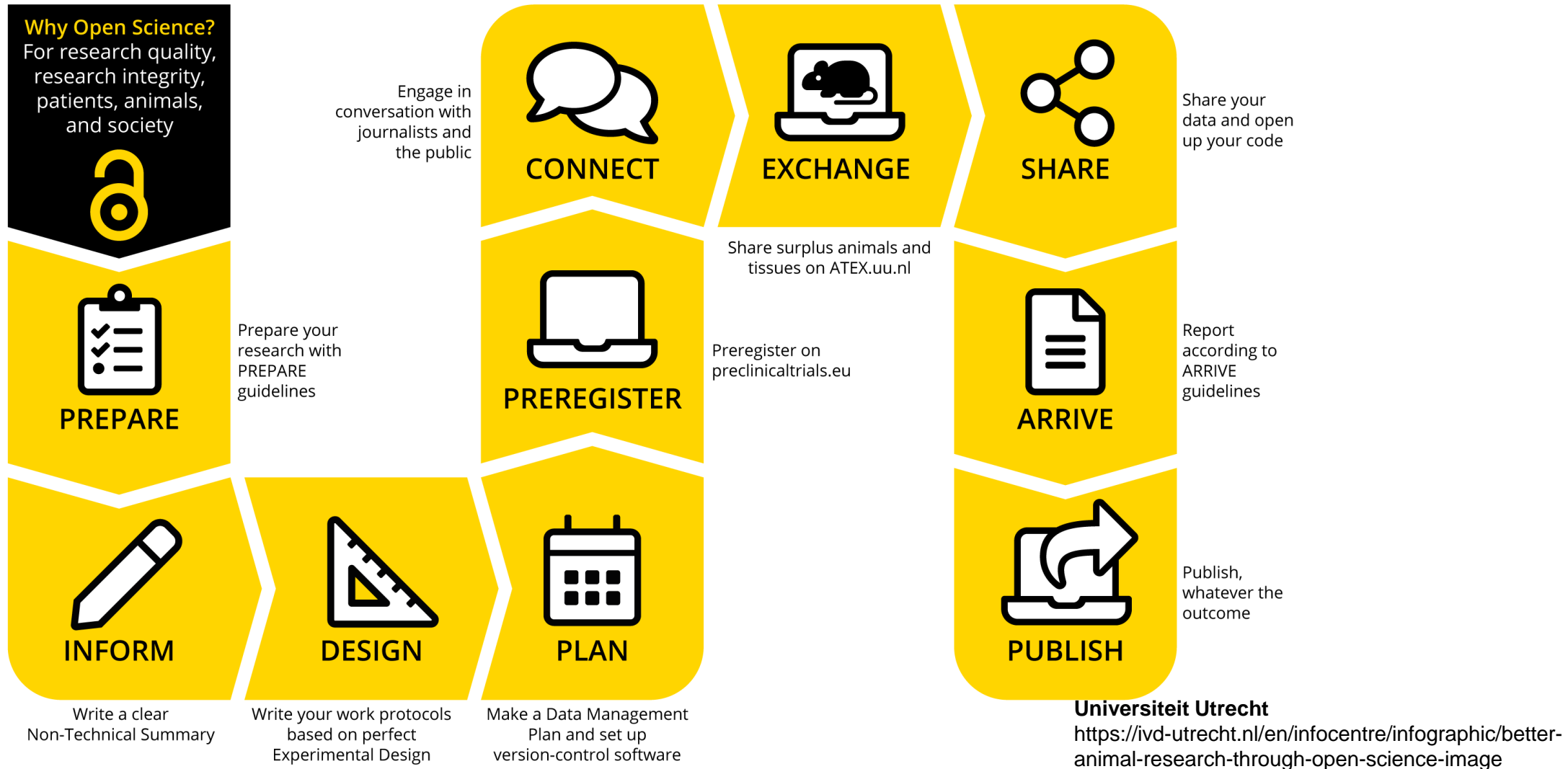
- Zajištění dobrých životních podmínek zvířat (welfare)
 - Ustájení, krmení, napájení, čistota prostředí, teplota, vlhkost vzduchu
- Obohacení životního prostředí (enrichment)

- Pravidelné monitorování zdravotního stavu zvířat
- Vhodné experimentální metody nezpůsobující bolest a utrpení
- Analgezie, anestezie
- End-point, eutanazie

Pokusná zvířata a jejich ochrana

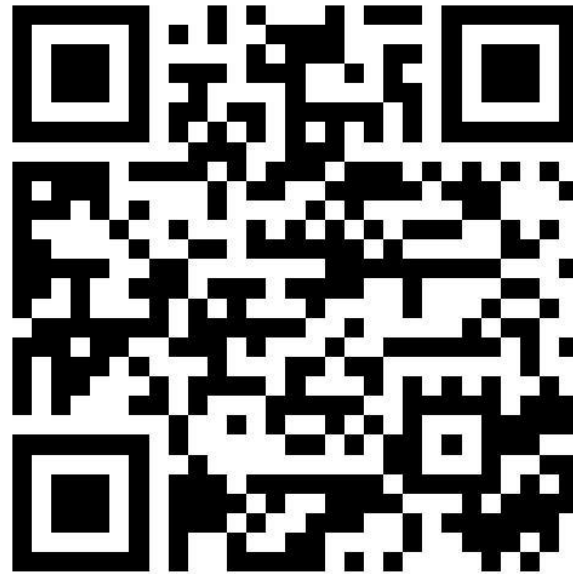
- Návrh projektu pokusů a NSPP
- Odborná komise pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat LF MU
- Příslušná ministerstva (MZ, MŠMT)
- Evropská komise, Odborné společnosti

Pokusy na zvířatech a Open Science



Publikování výsledků pokusů na zvířatech

- ARRIVE Guidelines (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)



Experimentální kardiologie

VLVPO121 VĚDECKÁ PŘÍPRAVA I

Animální modely v experimentální kardiologii

- Izolované kardiomyocyty
- Izolované srdce
- Izolovaná céva
- Celotělové modely

Pokusná zvířata v experimentální kardiologii

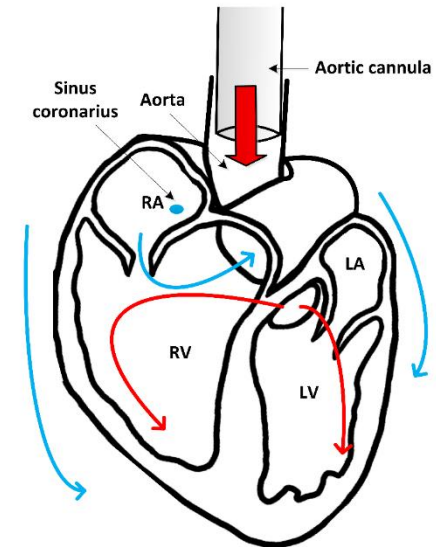
- malé hlodavce
 - myš (*Mus musculus*)
 - potkan (*Rattus norvegicus*)
 - morče (*Cavia aperea*)
- králík (*Oryctolagus cuniculus f. domesticus*)
- pes, prase
- dánío pruhované (*Brachydanio rerio*)

Izolované srdce

- Langendorffův model
- pracující srdce podle Neelyho

Izolované srdce podle Langendorffa

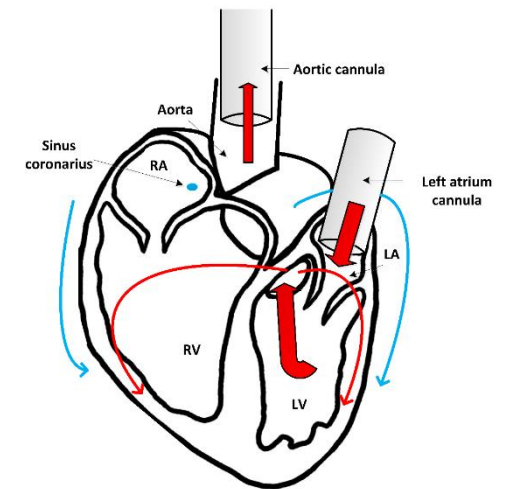
- výživný roztok je kanylou aplikován do aorty
- semilunární chlopně se tlakem roztoku uzavírají
- plní se koronární artérie
- komory zůstávají prázdné
- srdce „nepracuje“ (nečerpá)



Olejníčková et. al. MBEC 2015

Pracující srdce podle Neelyho

- výživný roztok je kanylou aplikován do levé síně
- levá komora se plní
- srdce „pracuje“ (čerpá) – roztok je stahem komory čerpán do aorty a následně prochází i do koronárního systému



Olejníčková et. al. MBEC 2015

Izolovaná céva

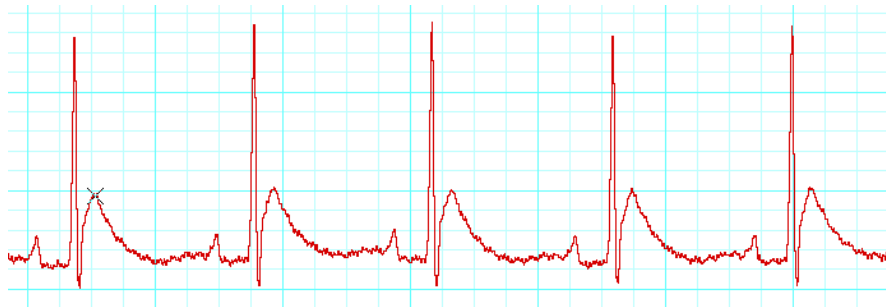
- Cévní preparát z různých lokací
- Měření izometrické síly stahu
- Testování léčiv, vazoaktivních látek

Celotělové modely

- Intaktní zvířata
- Indukované modely
- Transgenní zvířata

Metody měření EKG

- Neinvazivní
- Semi-invazivní
- Telemetrické



Metody měření arteriálního tlaku krve

- Neinvazivní
- Přímé měření (katetrizace)

Srdeční katetrizace

- Levostranná
- Pravostranná

- Tlak a objem

Echokardiografie

Magnetická rezonance

Aktuálně řešená témata



- Schizofrenie a remodelace myokardu
- Cévní toxicita doxorubicinu a možnosti její ovlivnění

Schizofrenie a kardiovaskulární nemoci

- Schizofrenie je chronické psychotické onemocnění
- Schizofrenici mají až o 15 let kratší dožití
- Riziko úmrtí na KVS je u schizofreniků až 2x vyšší

Neurovývojové modely

- Prenatální expozice methylazoxymethanol acetátu (MAM)
- Časná sociální izolace (PWSI)

MAM model

Pregnant female
Sprague-Dawley rat



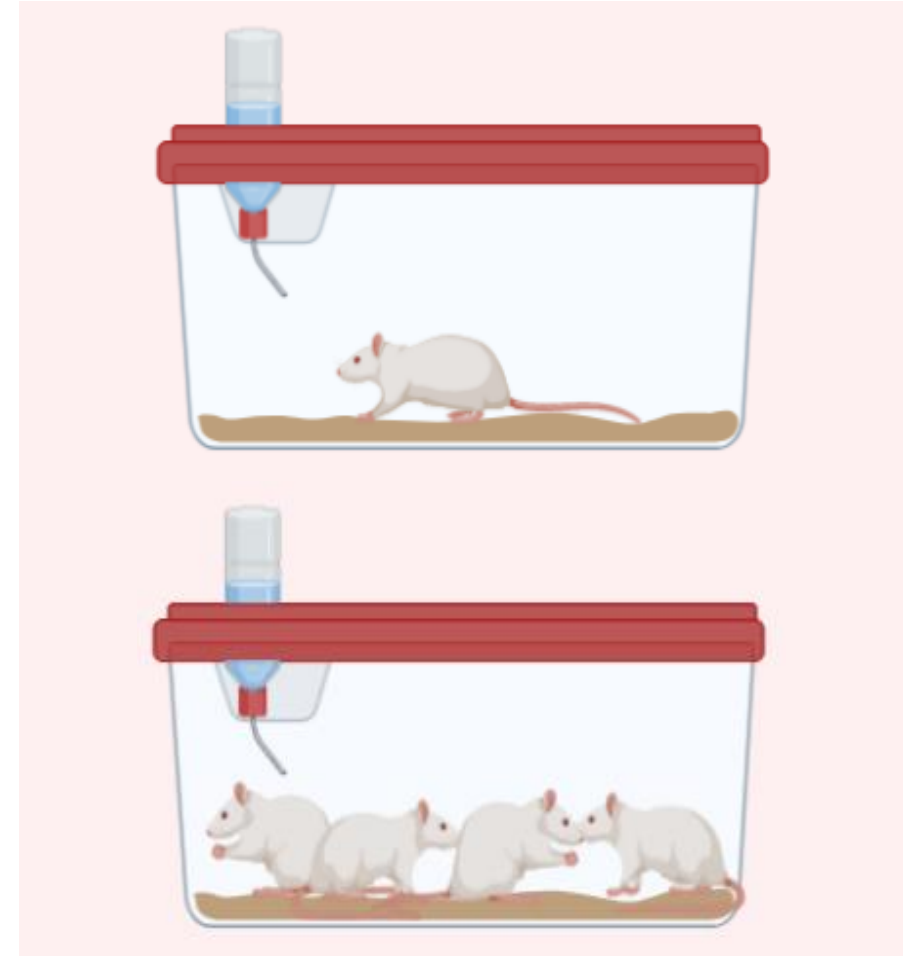
Gestational day 17:
methylazoxymethanol
acetate (MAM)



Schizophrenia-like phenotype in 100% of the offspring

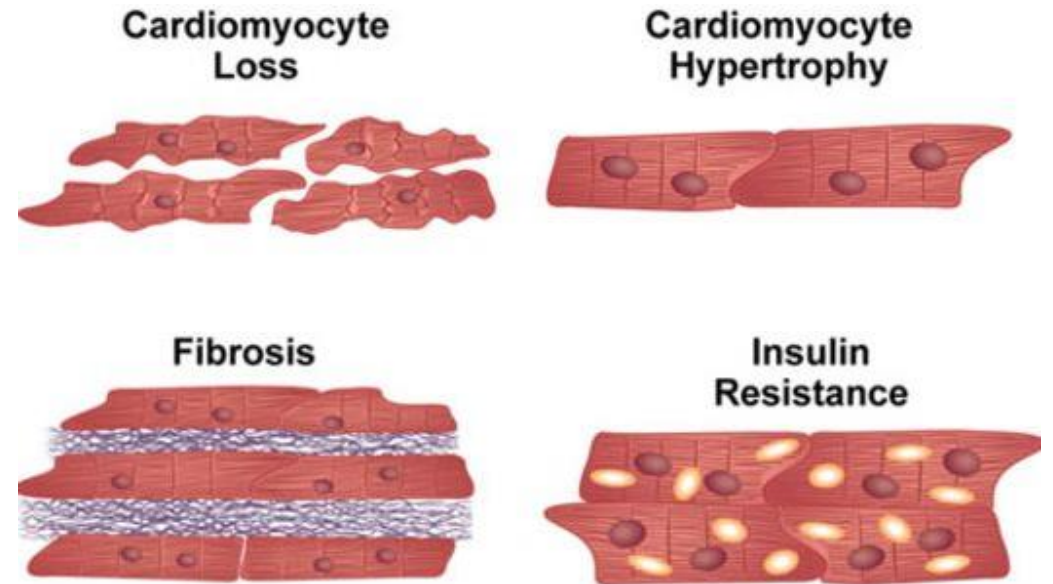
Časná sociální izolace (PWSI)

- sociální izolace ve věku 21 dní (v den odstavu)
- ztráta sociální interakce ovlivní dozrávání CNS



Remodelace myokardu

- Přestavba srdečního svalu
 - Adaptační
 - Patologická
- Hypertrofie
- Ztráta kardiomyocytů
- Fibróza
- Změny metabolismu



Zdroj: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001879>

DOCA model remodelace myokardu u potkana

- Unilaterální nefrektomie (UNX)
- Deoxykortikosteron acetát (DOCA)
- Hypertenze
- Remodelace myokardu (fibróza)
- Rychlý progres srdečního selhání



Remodelace levé komory

- cMRI (9,4 T)
- ÚPT AV ČR, Brno

- T1 mapování myokardu u potkana



Received: 14 March 2023 | Revised: 19 July 2023 | Accepted: 10 August 2023
DOI: 10.1002/mrm.29846

RESEARCH ARTICLE

Magnetic Resonance in Medicine

T1 mapping of myocardium in rats using self-gated golden-angle acquisition

Jiří Vitouš^{1,2} | Radovan Jiřík¹ | Tibor Stračina³ | Michal Hendrych⁴ | Jaroslav Nádeníček³ | Ondřej Macíček¹ | Ye Tian⁵ | Lucie Krátká¹ | Eva Dražanová^{1,6} | Marie Nováková³ | Petr Babula³ | Roman Panovský^{7,8} | Edward DiBella⁹ | Zenon Starčuk¹

¹Institute of Scientific Instruments, Czech Academy of Sciences, Brno, Czechia

²Faculty of Electrical Engineering and Communication, Brno University of Technology, Brno, Czechia

³Department of Physiology, Masaryk University, Faculty of Medicine, Brno, Czechia

⁴First Department of Pathology, St. Anne's University Hospital and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Czechia

⁵Viterbi School of Engineering, University of Southern California, Los Angeles, California USA

⁶Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia

⁷International Clinical Research Center, St. Anne's Faculty Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia

⁸1st Department of Internal Medicine/Cardioangiology, St. Anne's Faculty Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno Czechia

⁹School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah USA

Correspondence

Jiří Vitouš, Institute of Scientific Instruments, Czech Academy of Sciences, Brno, Czechia.
Email: vtous@isibrno.cz

Funding information

European Regional Development Fund, Grant/Award Number: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/000868; Grantová Agentura České republiky, Grant/Award Number: GA2210953S; Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Grant/Award Numbers: MUNI/11/SUP/09/2022, MUNI/A/1379/2022; Ministerstvo školství, Mládeže a Tělovýchovy, Grant/Award Numbers: EF18_046/0016045, LM2018129, LM2023050

Abstract

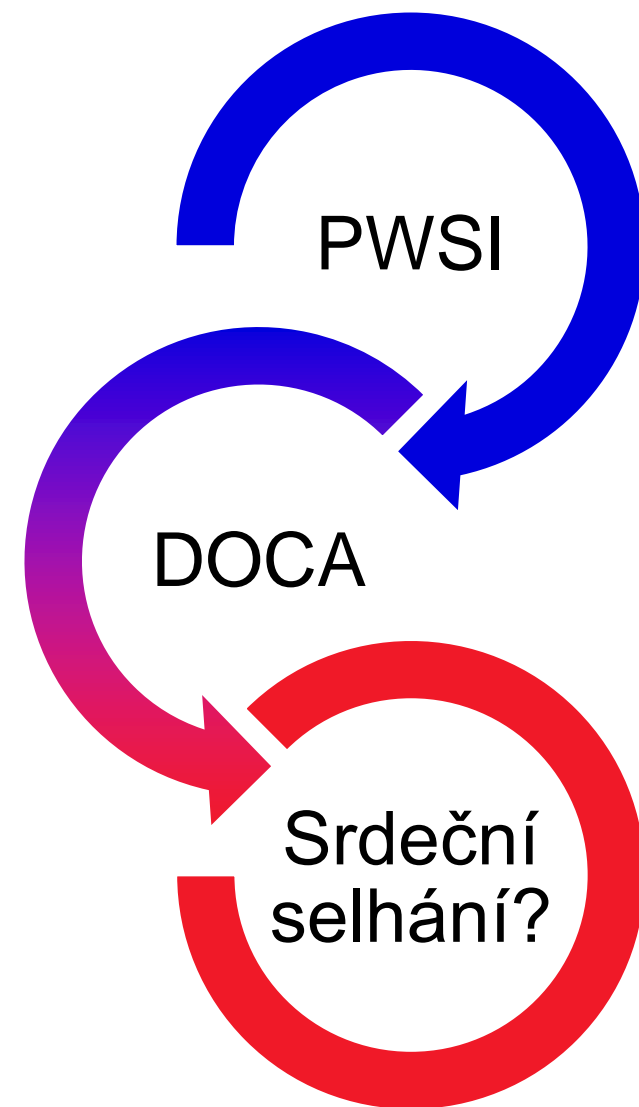
Purpose: The aim of this study is to design a method of myocardial T1 quantification in small laboratory animals and to investigate the effects of spatiotemporal regularization and the needed acquisition duration.

Methods: We propose a compressed-sensing approach to T1 quantification based on self-gated inversion-recovery radial two/three-dimensional (2D/3D) golden-angle stack-of-stars acquisition with image reconstruction performed using total-variation spatiotemporal regularization. The method was tested on a phantom and on a healthy rat, as well as on rats in a small myocardium-remodeling study.

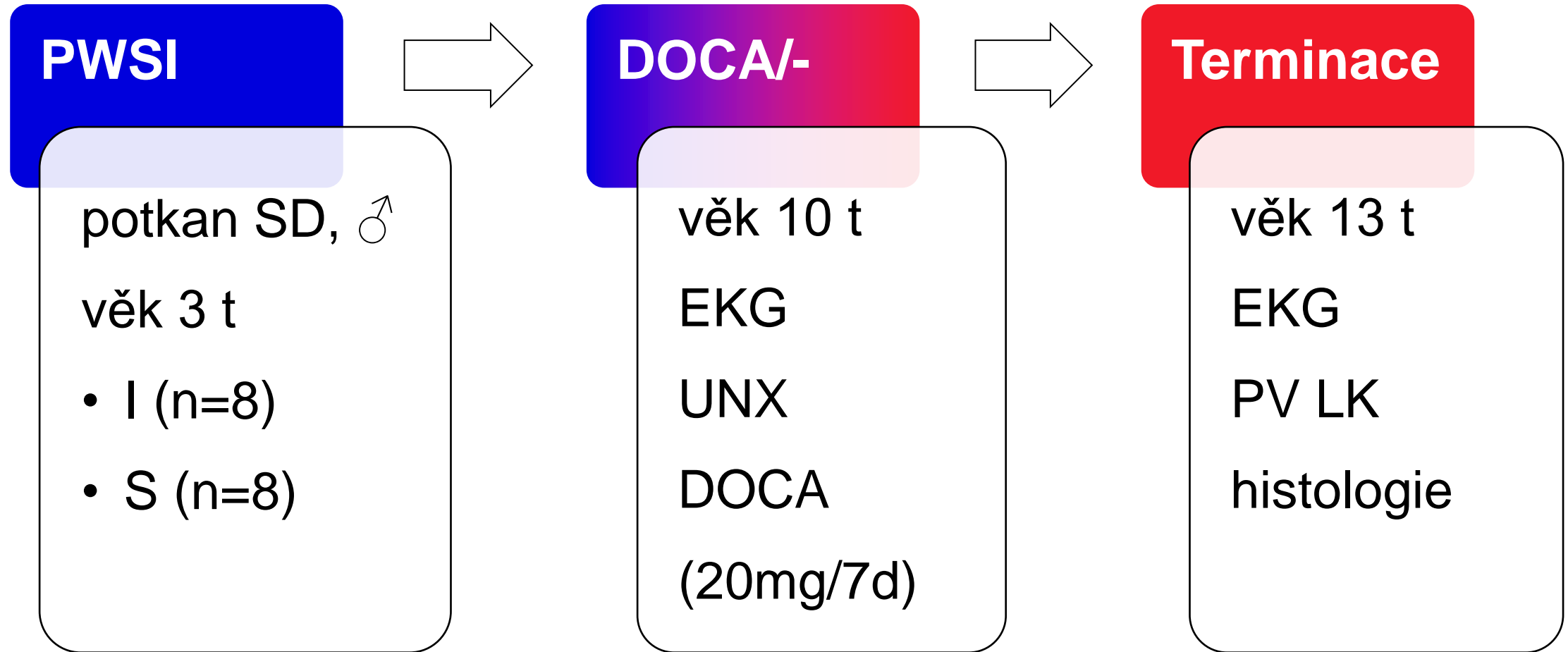
Results: The results showed a good match of the T1 estimates with the results obtained using the ground-truth method on a phantom and with the literature values for rats myocardium. The proposed 2D and 3D methods showed significant differences between normal and remodeling myocardium groups for acquisition lengths down to approximately 5 and 15 min, respectively.

Conclusions: A new 2D and 3D method for quantification of myocardial T1 in rats was proposed. We have shown the capability of both techniques to distinguish between normal and remodeling myocardial tissue. We have shown the effects of image-reconstruction regularization weights and acquisition length on the T1

Akceleruje časná sociální izolace u potkana rozvoj srdečního selhání v DOCA modelu?



Experimentální design



Výhled do budoucna

- Mezipohlavní rozdíly
- Molekulární mechanismy, vliv sigma 1 receptorů

Možný vliv sigma 1 receptoru?

- molekulární chaperon na membráně ER asociované s mitochondrií
- ovlivňuje vápníkovou signalizaci v buňce
- potenciální kardioprotektivní účinek
- ovlivněním klíčových neurotransmiterů (dopamin, glutamát, GABA) v CNS může přispět k patogenezi schizofrenie

DĚKUJI ZA POZORNOST

STRACINA@MED.MUNI.CZ