



Különböző sertéstípusok az orvostudományi kardiovaszkuláris kutatásokban (Irodalmi áttekintés)

KŐRÖSI Dénes^{1*}, GARAMVÖLGYI Rita ^{2,4}, VOROBCSUK András³,
SZABÓ András ⁴, PETRÁSI Zsolt ⁵

¹Medicopus Egészségügyi Szolgáltató Közhasznú Nonprofit Kft. 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

²Auvel Pharma Kft. 7400 Kaposvár, Dombóvári u. 3.

³Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház 7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20-32.

⁴Szent István Egyetem, Kaposvári Campus 7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40.

⁵Kapos Medical Kft. 7400 Kaposvár, Fő u. 30.

ABSTRACT - Different types of pigs in cardiovascular medical research (A review)

Author: Dénes Kőrösi¹, Rita Garamvölgyi^{2,4}, András Vorobcsuk³, András Szabó⁴, Zsolt Petrási⁵

Affiliation: ¹Medicopus Health Care Services Public Benefit Nonprofit Limited 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.; ²Auvel Pharma Co. 7400 Kaposvár, Dombóvári str. 3.; ³Kaposi Moritz Teaching Hospital of Somogy County 7400 Kaposvár, Tallián Gy. str. 20-32.; ⁴Szent István University, Kaposvár Campus 7400 Kaposvár Guba Sándor str. 40.; ⁵Kapos Medical Co. 7400 Kaposvár, Fő str. 30.

The swine is a well-known and frequently used animal in different research activities. They proved to have the most valuable role as model animals in the cardiovascular research field. However, the use of conventional meat-type hybrids is hampered by their high growth potential, which makes them unsuitable for long-term follow-up or adult research in modeling chronic diseases. In these cases, the use of minipig breeds is a solution for the researchers. The research results obtained using small-size pig varieties can be well adapted or extrapolated to the knowledge and treatment of similar diseases in the human population, on the understanding that researchers should strive for a deeper understanding of the biological characteristics of these varieties.

Keywords: minipig, model-animal, heart infarct, MRI

SERTÉSEK ALKALMAZÁSA ÁLLATKÍSÉRLETEKBEN

Az Európai Unió legfrissebb 2020-as jelentése szerint évente közel 10 millió kísérleti állatot használtak. Ennek 92%-a laboratóriumi patkány és egér, hal, valamint valamilyen madárféle és körülbelül 70.000-80.000 a sertés. A kísérleti állatok 90%-a regisztrált tenyésztőknél kimondottan kísérleti célra tenyésztett egyed, ami összhangban van az uniós irányelv célkitűzéseiben foglaltakkal és a 3R elvével (replacement, reduction, refinement) (*EUR-Lex, 2020*). Az orvostudományi kutatásokban használt kísérleti állatoknál az elsődleges követelmény, hogy szerveik morfológiai és funkcionális paraméterei hasonlítanak az emberéhez. Ebből a szempontból a sertés az egyik legfontosabb

*CORRESPONDING AUTHOR

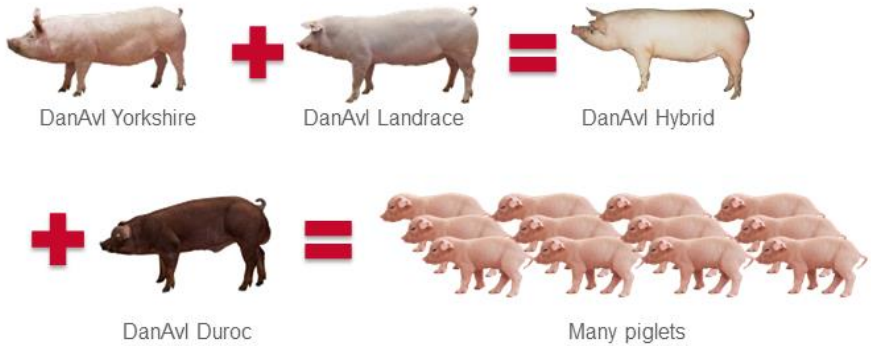
Medicopus Nonprofit Kft.

✉ 7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40., ☎ 82/502-011; 82/502-020

E-mail: korosidenes@gmail.com

kísérleti állat (*Swindle, 2011*), hiszen számos, embert érintő kórélettani folyamat eredményesebben modellezhető rajta, mint laboratóriumi rágcsálókon. Az immunrendszeri azonosságok, valamint a szerveik mérete miatt is alapmodellje többek között a xenotranszplantációs kutatásoknak (*Plotzki, 2016*). Lényeges szempont az is, hogy a legtöbb embernek nincs a sertéshez érzelmi kötődése, így e faj sokkal könnyebben terjedhetett el a nagyállat-modell kutatásokban, mint például a kutya vagy a macska. Külsőleg ugyan az ember nagyon különbözik a sertéstől, mégis annak belső szervei rendkívüli hasonlóságot mutatnak és ezért számos embert érintő kórélettani folyamat eredményesebben modellezhető rajta, mint más állatfajokon. Állatmodellként rendkívül jelentős a bőrgyógyászati vizsgálatokban, mivel pigmentmentes és a bőr alatti kötőszövethez szorosan kapcsolódó bőrukön az egyes elváltozások könnyen detektálhatók, ahogy a csontozatuk, májuk, emésztő- és kiválasztó szerveik is hasonlóak az emberéhez. A sebészeti beavatkozásokban is jelentős tudományos múltra tekintenek vissza és széles körben elterjedtek, a szív- és érrendszeri kutatásokban pedig szinte megkerülhetetlenek a sertések (*Smith és mtsai., 2006*).

Körülbelül 500 sertésfajta él a Földön, amelyek egymástól nemcsak küllemi bélyegeikben, hanem biológiai sajátosságaikban is jelentősen eltérnek. A több száz sertésfajta többségének áruelőállító szerepe nem meghatározó, és közülük is igen kevés azon fajták száma, amelyek napjaink fogyasztói elvárásainak megfelelő húskihozattal rendelkezik. A hagyományos hússertések – jellemzően a nagyfehér és lapály fajtacsoportba tartozó fajták és azok hibridei – fiatal, 3–4 hónapos életkorban, 30 kg-os súlyban rendelkeznek azokkal a test- és szervméretekkel, melyek alkalmassá teszik őket az emberi szív- és érrendszer modellezésére. Alkalmazásuk legfőbb korlátozó tényezője azonban a gyors testméret-növekedés, mely a krónikus, illetve a kizárólag felnőtt egyedeken elvégezhető kísérleteket lehetetlenné, vagy legalábbis nagyon nehezen megvalósíthatóvá teszik. Ilyenek lehetnek a stent-implantációk, amikor a koszorús erekben rögzített fix méretű implantátumoknak hosszú ideig kell a változatlan méretű erekben maradni, vagy a krónikus szívinfarktus kutatások (*Bloor és mtsai., 2000; Schuleri és mtsai., 2008; White és mtsai., 1986*). A nagy súlyban lévő egyedekkel való munka is korlátozó tényező és a tartástechnológia előírások (2010/63/EU; 70 kg-os élő súly alatt 2 m²/egyed, e fölött legalább 3 m², míg kifejlett állatok vonatkozásában 7,5 m²) sem kedveznek a hagyományos sertések felhasználásának. A modern húshibridek legkiválóbb példája a dán DanBred hibrid (1. ábra), amely a születéstől mindösszesen 160 életnap alatt éri el a 115 kg-os vágósúlyt.



1. ábra

Hagyományos húshibrid sertés (Forrás: <https://danbred.com>) (Figure 1. Conventional hybrid swine; Source: <https://danbred.com>)

Hosszú utánkövetést igénylő állatmodell kísérletekben megoldást jelenthet a lassú növekedési erélyű, ősi sertésfajták, mint például a zsírtípusú Mangalica alkalmazása. Amíg egy modern húshibrid 3 hónaposan 30 kg élősúlyú és a vágósúlyt akár már 5 hónap alatt eléri, addig ez a zsírtípusú Mangalica sertés esetében minimum egy évet is igénybe vesz és 30 kg-osan 5–6 hónapos korúak (1. kép).



1. kép

Szőke Mangalica ártány (Saját forrás) (Picture 1. Blonde mangalica harm; Source: own)

Azonban Mangalicák esetében is jelentős még az a méretnövekedés, ami például egy érbe helyezett implantátum 6–12 hónapos utánkötését biztosítja. Ezért a hosszú lejáratú és krónikus állatkísérleteket a törpesertések, úgynevezett minipigek bevonásával indokolt végezni (*Nunova és mtsai., 2007*). A felnőtt törpesertések alkalmazásának további előnye a méretállandóság mellett, hogy a juvenilis szervezetnél hatékonyabban modellezhetőek vele a szív- és érrendszer rendellenességei és betegségei, tekintettel arra, hogy a leggyakrabban tanulmányozott kórképek jellemzően az idősebb korosztályokban jelentkeznek és a válaszreakciókat is indokolt felnőtt állatoktól figyelembe venni. Ezáltal a fiatal szervezet regenerációs képessége kevésbé befolyásolja a modell értékét. Ráadásul a törpesertések (ellentétben az egyéb nem rágcsáló állatmodellekkel, mint pl. a főemlősök, vagy a ragadozók) nagyon korán, akár 4-5 hónapos korban ivaréretté válnak, ezáltal egyes kísérletekben elvárt felnőtt szervezet immun- és hormonrendszerét viszonylag rövid felnevelési időszak alatt el lehet velük érni (*Vodicka és mtsai., 2005*).

TÖRPESERTÉSEK ALKALMAZÁSA

45 fajtája ismert a világon a törpesertéseknek (*Vodicka és mtsai., 2005*), és az orvosbiológiai kutatásokban használtakat különböző házi és vadonélő fajták keresztezéséből alakították ki. A legismertebb fajták a Göttingen, Yucatan, Hanford, Minnesota minipig (*Köhn és mtsai., 2012*).

Ahogy a laboratóriumi fehér patkányokat is több irányban szelektálták, hogy minél jobban megfeleljenek a kutatási igényeknek, úgy a minipig tenyésztési programjában is megjelentek azon szelektációs szempontok, amik a kutatási protokollok számára jelentősek. Itt elsősorban a testméret, morfológia, szőrszín és pigmentáltság, valamint az alomszám voltak a főbb kritériumok. Az ilyen kutatási célból tenyésztett törpesertések alacsonyabb növekedési eréllyel rendelkeznek, a testméretük és szerveik mérete megfelelőbb a műtéti eljárásokhoz, kisebb költséggel tarthatók, kevesebb gyógyszert, altatószert igényelnek és szerveik méretei megfelelőbbek a tervezett műtéti beavatkozásokhoz. Fontos és megalapozott modellként alkalmazhatók a farmokológiai kísérletekben (*Kano és mtsai., 2005; Markert és mtsai., 2009; Stubhan és mtsai., 2008*). Kevésbé stresszesek és érzékenyek, kifejlettkori tömegük több éves egyedek esetében sem haladja meg a 30-70 kg-ot, fajtától függően. Temperamentumuk nyugodtabb, mint a kommersz fajtáké, de tény, vannak eltérések. Így például egy francia etológiai összehasonlító tanulmány szerint a Vietnámi csüngőhasú sertés temperamentuma megfelelőbb a laboratóriumi kísérletek számára, mint a Pitman-Moore vagy a Yucatan sertés (*Menuier-Salaün és*

mtsai., 2013). A világon a legismertebb törpesertés a Göttingen, amit az 1960-as évektől kezdődően tenyésztettek (Ellegard Göttingen Minipig, Dalmosa, Dánia) és 60%-ban Vietnámi csüngőhasú, 33% Minnesotta és 7% Német lapály vérhányadot tartalmaz (*Plotzki és mtsai., 2016*). Számos országban nemesítnek ki saját célra minipigeket a nevezett alapfajták, az ázsiai csüngőhasú fajták és akár normálméretű sertések bevonásával. Ilyen például a német, 2013-tól regisztrált Aachen minipig is, amit Vietnámi csüngőhasú, Német lapály, Minnesotta minipig és Schwäbisch-hällische Landschwein kombináció eredménye vagy a Pannon minipig (*Pannon Minipig, 2020*), ahol 2016-tól több éves szelekciós munka eredményeként jött létre egy homogén állomány. Ennek alapját az országban fellelhető pigmentmentes, homogén közép méretű csüngőhasú keresztzett egyedek és a törpe alapfajták szolgáltatták indulásként (*2. kép*).



2. kép

16 hónapos, felnőtt méretű 55 kg-os ártány és emse Pannon Minipig (Saját forrás) (*Picture 2. 16 months old adult harm and sow at 55kg bodyweight; Source: own*)

Ezek a törpe fajták egymáshoz testméretben, szerveik méretében és élettani tulajdonságaikban szinte közel azonosak. Az Aachen esetében például szinte alig találtak szignifikáns eltérést a szervek (tüdő, szív, vese, agy) tömege, a hematológiai és klinikai kémiai paraméterek vonatkozásában a Göttingen minipigtől, annak ellenére, hogy ezt a fajtát nem használták fel az Aachen kitenyésztésében (*Pavlovsky és mtsai., 2017*). Az állatmodell kísérletben alkalmazható 30-50 kg-os kifejlett törpesertések biometriai paraméterei lehetővé teszik, hogy a krónikus – akár több éves utánkövetési periódust felölelő – kardi-ovaszkuláris kísérletek, vagy a kizárólag felnőttkorban előforduló betegségek tanulmányozását célzó állatkísérletek is biztonsággal kivitelezhetők legyenek. Ugyanakkor a törpe fajták jelentős része a Vietnámi csüngőhasú sertéssel

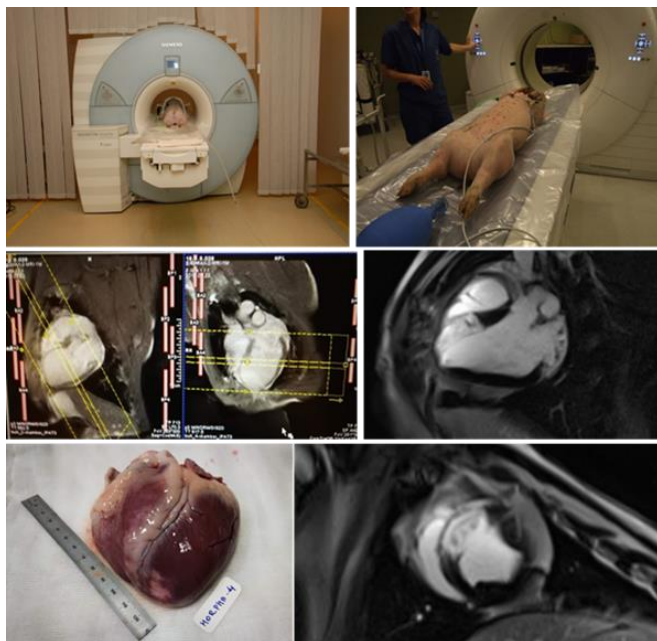
történt keresztezés révén jött létre, ezáltal anatómiai és élettani sajátosságaik – az egyes szervek és testtájak egymáshoz viszonyított helyzete és aránya, a bőralatti kötőszövet vastagsága, a szívizomszövet regenerációs képessége stb. – a hagyományos sertésekhez viszonyítva eltérőek.

KARDIOVASZKULÁRIS KÍSÉRLETEK

A ischémiás szívbetegség és következményes szívelégtelenség 26 millió embert érint évente a világon, érthető tehát, hogy az ezzel kapcsolatos orvosi, pre-klinikai alap kutatások is megfelelő állatmodellt igényelnek. A rágcsálók bár olcsón és kis helyen tarthatók, csak részben lehetnek megfelelőek. Számos beavatkozás kivitelezhetetlen a méretükből fakadóan, de a rendkívül magas szívfrekvencia, az alapvetően eltérő szívizom metabolizmus és akciós potenciál miatt a rajtuk mért eredmények nehezen adaptálhatók a humán gyógyászatban. A nagyállat modellek közül a kutya – túl azon, hogy társállatként emocionálisan a társadalom kevésbé fogadja el kísérleti állatként – az epikardiális kollaterális keringése miatt, amely az infarktus kialakulását jelentősen befolyásolhatja, sem alkalmas. A sertés az anatómiai és fiziológiai sajátosságai révén vált az ilyen nagyállat modell kutatásokban a legnépszerűbbé, de alkalmas az infarktuson kívül számos más egyéb szív- és érrendszeri kórkép pl. magas vérnyomás modellezésére is.

Az akut miokardiális infarktust (AMI) kialakítása sertés modellállatokon történhet szívkoronária részleges lezárásával nyitott vagy zárt mellkasú műtéti technikákkal. Ahhoz, hogy a humán klinikumban leggyakrabban előforduló infarktusos esetet (perkután intervención esik át, majd ezt követi a revaszkularizáció) modellezni tudjuk, arra a legalkalmasabb a zárt mellkasú intravaszkuláris ballon ischemia/reperfüzió modell sertésen. A kísérletek során végzett perkután beavatkozás előnye, hogy csökkenti a kísérlet során a műtéti komplikációkat és állatvédelmi szempontból is kedvezőbb, bár speciális az angiográfia eszköz igénye (*Spannbauer és mtsai., 2019*). Napjaink egyik legjelentősebb kardiovaszkuláris kutatási iránya a 90 perces ballon érelzárással kialakított szívinfarktus késői halmozásos MR detektálása, a koszorúér dual-source CT vizsgálata és az infarktus terápiás kezelése (*Jin és mtsai., 2016; Li és mtsai., 2019*). A szívinfarktus kialakításának intervencionális módszere standardnak számít, ahogy a károsodott miokardium MR képpalkotóval való vizsgálata is. A sertéseknek, akár csak az embereknek a bal koszorúér hálózata a domináns a szív érellátásában, ami döntően 2 nagyobb ágra válik elülső leszálló ágra (LAD) és körbefutó ágra (CX). A leggyakrabban alkalmazott eljárás során a LAD-ban

ballon segítségével 90 perces elzárást hoznak létre, amely után a ballon leengedésével az adott koronária szakasz újra átjárhatóvá válik. A LAD elzárása általában a 2–3. diagonális ág leadásának magasságában történik. Az MRI vizsgálat során a humán szívvizsgálat szekvenciáit adaptálják a kutatók a sertéshez. Ebben a „gold standard” az ún. késői halmozásos gadolinium kontrasztanyag vizsgálat, amellyel meghatározható az infarktus helye és mérete, az ödéma, a mozgó képsorozatokból pedig a kamrai funkcionális adatok, mint pl. a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) – mint a pumpafunkció fő paramétere (Jin és mtsai, 2016).



3. kép

Cine MR és DSCT képalkotó vizsgálatok, hossz- és rövid tengely síkban sertés szívről (saját forrás) (Picture 3. Long and short axis Cine MR and DSCT examination of pig heart; Source: own)

Napjaink egyik kutatási iránya az intrakoronális őssejtek alkalmazása (Emmert és mtsai, 2017), vagy az oligonukleotid inhibitorok alkalmazása az ischémiás, károsodott szívizomzat kezelésében (Foinquinos és mtsai, 2020). Többek között ez utóbbi, kliniko-farmakológiai jelentőségét tekintve igen előremutató kutatás technikai kivitelezése is rávilágít a sertés állatmodell egyik alapvető problémájára, ami a húshibridek túlzott testméret-növekedésével

kapcsolatos. Ebben a studyban a modellállatként használt fajta a magyar mangalica sertés volt, mivel a kísérlet által megkövetelt hosszú, több hónapos tartás és a különböző kezelések és vizsgálatok elvégzése nehézkes lett volna hagyományos hússertésekkel. Ezekben a hosszú utánkövetésű kísérletekben egyre nagyobb szerepet kapnak a fentebb ismertetett okok miatt a törpesertések.

A Göttingen törpesertés, mint a legismertebb és kimondottan orvostudományi célra tenyésztett fajta használata ezekben a kísérletekben már több, mint egy évtizeddel ezelőtt felmerült és a hússertéseken sikerrel alkalmazott ballon-zárásos, ischémiás-reperfúziós technikát ezeken az állatokon is kipróbálták (Schuleri és mtsai., 2008). A 30 kg-os Göttingeniek már közel felnőtt, ivarérett állatoknak számítanak a hasonló súlyú 3–4 hónapos hússertésekhez képest és az ezekben az állatokban kiváltott, szívinfarktus által előidézett hatások természetesen nem is lehetnek teljesen azonosak. Már az egészséges szív EKG-vizsgálatánál is jelentős (20%) ingerületvezetési rendellenességet – AV blokkot – lehet megállapítani a törpesertéseknél. Nagyobb területű infarktus létrehozásához nagyobb vérellátási zavar előidézésére van szükség, azonban a Göttingen minipigeknél a viszonylag rövid LAD elzárása az első diagonális ág nál legtöbbször olyan súlyos szívizom ischémiát eredményez, ami végzetes kimenetelű ritmuszavarokkal járhat és csak a 2. vagy 3. diagonális ág lezárása idéz elő hasonló méretű infarktust, mint a hússertésben alkalmazott 1. diagonális ág nál végzett obstrukció (Schuleri és mtsai., 2008).

A két sertés típus összevetésénél talán a legfontosabb tényező, hogy a beavatkozást túlélő törpesertések csupán 10% tömeggyarapodást érnek el az infarktust követő 2 hónapban, így újabb kontroll keresztmetszeti képalkotó és angiográfiás vizsgálatuk még ekkor sem ütközik technikai nehézségekbe. A hústípusú sertések ezzel szemben 2 hónappal az infarktus után jelentős testsúly gyarapodást produkálnak és akár megduplázzák a szív izomtömegét. A szívtömeg gyors gyarapodása kompenzálja a romló szívfunkciókat pl. az AMI következtében kialakuló csökkent ejectios frakció értékeket, ezért a minipigekkel ellentétben csak akut ischémiás/reperfúziós károsodás vizsgálataira alkalmasak, ami kiemelt fontosságú a gyógyszerészeti kísérletek klinikumba való átültetésében. (Brenner és mtsai., 2019).

Ugyanakkor ezen képalkotó vizsgálatok kivitelezését megnehezíti a minipigek néhány anatómiai sajátossága: a rövid nyak és a műtéttechnikailag nehezebben elérhető nyaki ütőér (a. carotis), amire azonban szükség lehet a combartériákkal egyetemben ahhoz, hogy a sertések koronáriáit a megfelelő eszközökkel elérjük. Szerencsére ezeknek az ereknek a műtétek során a teljes,

akár kétoldali lekötése sem eredményez végzetes, vagy akár tartós klinikai tünetekben megmutatkozó keringési zavart ezekben az állatokban. A kamrai fibrilláció egy ballon elzárásos beavatkozás során elég gyakori jelenség (Yorkshire sertésnél 63%-ban fordult elő), amit ilyenkor antiarritmiás szerekkel és defibrillátorral igyekeznek megszüntetni és az állat keringését stabilizálni. A Göttingeninél ez a szövődmény ritkább (29%), viszont a megszüntetésére irányuló kezelések nem annyira sikeresek, ezért összességében a beavatkozás során történő elhullások valószínűsége hasonló, mint a jobban reagáló, fiatal hússertésekben (*Schuleri és mtsai., 2008*).

Az infarktus eredményeképpen kamramozgási anomáliák és csökkent pumpafunkció MRI vizsgálattal kimutatható, az ejekciós frakció-változás mérhető a Göttingen sertéseknél is.

Nem csak a Göttingen törpesertés lehet alkalmas a kardiovaszkuláris kísérletekben modellállatnak. A Sinclair, Hanford, Yucatan törpesertések in vivo és post mortem vizsgálatai is azt mutatják, hogy a keringési rendszerük és az azt érintő biokémiai paramétereik a megfelelő mérettartományban alkalmassá teszik őket a humán eszközök tesztelésére, valamint az ezzel kapcsolatos gyógyszerészeti és biokémiai kutatásokra (*Stricker-Konrad és mtsai., 2017*). Az 1. táblázatban különböző sertésfajták fontosabb szívparamétereit hasonlítjuk össze.

1. táblázat

Egyes sertésfajták fontosabb szívparamétereinek összehasonlítása

| | Hússertés (a) ⁶ | Hanford (b) | Yucatan (b). | Pannon minipig (c) |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Életkor ¹ | 10-15 hét ⁷ | 4 hónap ⁸ | 4 hónap ⁸ | 12 hónap ⁸ |
| Szívfrekvencia (bpm) ² | 116,41 ± 8,11 | 105 ± 7 | 112±3 | 84±7,8 |
| Perctérfogat (L/min) ³ | 5,12 ± 0,53 | - | - | 3,50 ± 0,78 |
| Bal kamrai systolés nyomás (Hgmm) ⁴ | 108,97 ± 12,06 | 116 ± 4 | 58±2 | 119,25 ± 10,66 |
| Bal kamrai diastolés nyomás (Hgmm) ⁵ | 8,88 ± 1,81 | 4 ± 1 | 3±1 | 3,42 ± 1,92 |

a) Xanthos et al (2007); b) Swindle MM. (2007); c) saját adat.

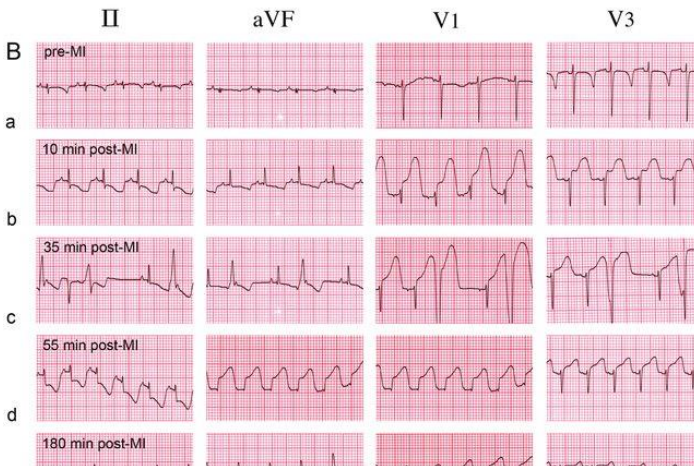
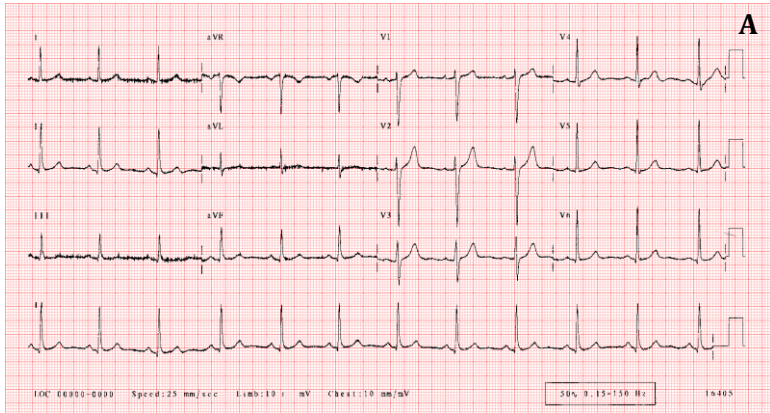
Table 1. Comparison of more important heart parameters for some pig breeds; ¹age, ²heart rate, ³cardiac output, ⁴left ventricular end-systolic pressure, ⁵left ventricular end-diastolic pressure, ⁶landrace-large white pigs, ⁷week, ⁸month

Ezekkel a törpefajtákkal való kísérleti munka során azonban oda kell figyelni olyan jellegzetességekre, amik ezeken az állatokon végzett preklinikai kísérleteket befolyásolhatják. Ilyen lehet a tüdő relatív alulfejlettsége, vagy

egyek erei, mint pl. a már említett a. carotis nehéz megközelíthetősége vagy a humántól különböző véralvadási paraméterek. A törpesertések koronária keringése és a bal koronária dominanciája az emberhez hasonlatos ugyan, de EKG-görbéje jelentősen különbözik az ember, vagy akár a kutya EKG-tól és ezt a kutatóknak a beavatkozások alatti monitorozás, vagy az EKG kiértékelése során feltétlenül figyelembe kell venni. Ennek oka a sertés szív ingerületvezetésében található meg. Az ingerület átvitelt az emberrel és a húsevőkkel ellentétben a számos ággal és anasztomózissal átszótt Purkinje-rostok végzik a kamrák izomzatában is. Ennek köszönhető az EKG QRS-komplexum (kamrai hullám) eltérő alakja, akár negatív Q-hullámmal és a QT-szakasz relatív rövidegsége is a sertés EKG-n (2. ábra).

A szív elektromechanikai ablaka, mely az elektronikus és a mechanikus szisztolé közötti időbeli különbséget jelenti (QT-QVLP-end) pedig hosszabb lesz. Mindez azt eredményezi, hogy minipigek nagyobb kockázattal altathatók és érzékenyebbek a beavatkozások során a már említett aritmiákra, – beleértve a végzetes kamra fibrillációt –, mint egy ember, ugyanakkor egy humán pácienshez képest ez a probléma viszonylag kevesebb beavatkozással meg is szüntethető (antiarritmiás szerek, defibrilláció). Ebből eredően a sertések különböző gyógyszerekre való érzékenysége nagyobb, specificitása viszont kisebb az emberénél és ezt számos gyógyszer (dofetilide, emecamtiv, mecabril) preklinikai modellállaton történő hatásvizsgálatánál mindenképpen figyelembe kell venni (Stricker-Konrad és mtsai., 2017). Mindezeket szem előtt tartva azonban egy törpesertésen nagyon hosszú utánkötést is lehet végezni ahhoz, hogy egy ilyen típusú gyógyszer tesztelését és a LVEF változásra gyakorolt hatását akár 1 év múlva is értékelni lehessen (Caillaud és mtsai., 2019).

A törpesertések a kardiológiai kutatásokban más vonatkozásokban is hasznosak lehetnek. A barátságos, jó étvágyú, elhízásra hajlamos minipigeket speciális diétán tartva kiváltható mesterséges hypercolesterolaemia, hypertrigliceridaemia, – kiváltképp, ha erre a betegségre hajlamos törpesertés törzseket tenyésztenek ki –, aminek hatására, akár csak emberben atherosclerosis és következményes szív pumpa funkció romlás következhet be (Zhao és mtsai., 2018; Shim és mtsai., 2016). A szívelégtelenség csökkent vese perfúziót és glomerulus filtrációt eredményezhet, amelynek következménye az emelkedett foszfát szint és a másodlagos hypocalcaemia és egyéb ionegyensúly zavarok lehetnek. Mindezek további betegségek modellezésére adnak lehetőséget (Stricker-Konrad és mtsai., 2017). A törpesertések kiválóan alkalmasak a kóros elhízás kardiológiai következményeinek vizsgálatára is (Xia és mtsai., 2015).



2. ábra

Normál humán (A) és Göttingeni törpesertés (B) EKG görbék, 12 elvezetés (Forrás: www.researchgate.net) (Figure 2. Normal human (A) and Göttingen minipig (B) 12-lead ECG)

KÖVETKEZTETÉSEK

A különböző sertés típusokon végrehajtott akut miokardiális infarktus állatmodell az elmúlt 20 évben elfogadottá, kialakításának és nyomon követésének metodikája standardizálttá vált. Napjainkban a kutatások homlokterében az akut ischémiás folyamatok terápiás lehetőségei, valamint a regenerációs folyamatok és lehetőségek gyógyszeres támogatása áll. Amennyiben hosszú utánkövetés és a krónikus elváltozások detektálása a cél, akkor modellállatként a megfelelő választás a törpesertés. A kisméretű fajták alkalmazásával nyert kutatási eredmények jól adaptálhatók, illetve extrapolálhatók a humán populáció hasonló betegségeinek megismerése és kezelése vonatkozásában, azzal, hogy a kutatóknak törekedni kell ezen fajták biológiai sajátosságainak minél mélyebb megismerésére.

IRODALOMJEGYZÉK

- Bloor, C. M., White, F. C., & Roth, D. M. (1992). The pig as a model for myocardial ischemia and gradual coronary arterial occlusion. *Swine as Models in Biomedical Research*, 1st ed (MM Swindle E. ed.), Iowa State University Press, Ames, 162–175.
- Brenner, G., Giricz, Z., Garamvölgyi, R., Horváth, I., Makkos, A., Gulyás-Onódi, Z., Petneházy, Örs; Csivincsik, Ágnes; Petrás, Zsolt; Kőrösi, Dénes; P., Szabó Gergő; Sayour, Viktor Nabil; Gergely, Tamás; Ferdinandy, P. (2019). Juvenilis házisertés és felnőtt göttingeni törpesertés összehasonlítása az akut miokardiális infarktus-indukálta szívelégtelenség zárt mellkasú modelljeiben: megvalósíthatóság és translációs érték [Development of post-myocardial infarction-induced heart failure in closed-chest coronary occlusion/reperfusion models in juvenile landrace pigs and adult Göttingen minipigs: feasibility and translational values]. *Cardiologia Hungarica*, 49(Suppl. B), B17–B17.
- Caillaud, D., Baudot, X., Gouraud, L., Lucats, L., Pruniaux, M. P., & Janiak, P. (2019). P5440 Systolic/diastolic effects of chronic treatment with omecamtiv mecarbil in minipigs with post-myocardial infarction Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Eur. Heart J.*, 40(Supplement_1), ehz746–0396.
- Emmert, M. Y., Wolint, P., Jakab, A., Sheehy, S. P., Pasqualini, F. S., Nguyen, T., Hilbe, M., Seifert, B., Weber, B., Brokopp, C. E., Macejovska, D., Caliskan, E., von Eckardstein, A., Schwartlander, R., Vogel, V., Falk, V., Parker, K. K., Gyöngyösi, M., & Hoerstrup, S. P. (2017). Safety and efficacy of cardiopoietic stem cells in the treatment of post-infarction left-ventricular dysfunction - From cardioprotection to functional repair in a translational pig infarction model. *Biomaterials*, 122, 48–62. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2016.11.029](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.11.029)
- EUR-Lex (2020). Report from the the commission to the European Parliament and the Council. 2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015-2017. [Link](#)
- Foinquinos, A., Batkai, S., Genschel, C., Viereck, J., Rump, S., Gyöngyösi, M., Traxler, D., Riesenhuber, M., Spannbauer, A., Lukovic, D., Weber, N., Zlabinger, K., Hašimbegović, E., Winkler, J., Fiedler, J., Dangwal, S., Fischer, M., de la Roche, J., Wojciechowski, D., Kraft, T., Garamvölgyi R, Neitzel S, Chatterjee S, Yin X, Bär C, Mayr M, Xiao K, Thum, T. (2020). Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nature communications*, 11(1), 633. DOI: [10.1038/s41467-020-14349-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14349-2)

- Jin, J., Chen, M., Li, Y., Wang, Y., Zhang, S., Wang, Z., ... & Ju, S. (2016). Detecting acute myocardial infarction by diffusion-weighted versus T2-weighted imaging and myocardial necrosis markers. *Tex. Heart Inst. J.*, 43(5), 383–391. DOI: [10.14503/thij-15-5462](https://doi.org/10.14503/thij-15-5462)
- Kano, M., Toyoshi, T., Iwasaki, S., Kato, M., Shimizu, M., & Ota, T. (2005). QT PRODACT: usability of miniature pigs in safety pharmacology studies: assessment for drug-induced QT interval prolongation. *J. Pharmacol. Sci.*, 99(5), 501–511. DOI: [10.1254/jphs.qt-c13](https://doi.org/10.1254/jphs.qt-c13)
- Köhn, F. (2012). Origin and management of the minipig. In: McAnulty, PA., Dayan, AD., Ganderup, NC., Hastings, Kl., (ed): *The minipig in Biomedical research*. Florida, CRC Press, pp. 8–9.
- Lelovas, P. P., Kostomitsopoulos, N. G., & Xanthos, T. T. (2014). A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 53(5), 432–438.
- Li, W., Lyu, L., Yang, W., Zhang, R., Wang, G., Fang, D., Song, W., Yin, J., Yang, J., Li, W., Chen, L., & Luo, T. (2019). A Pilot Study of Third-Generation Dual-Source Computed Tomography for the Assessment of Global Dynamic Changes in Left Ventricular Structure and Function in a Porcine Model of Acute Myocardial Infarction. *Med. Sci. Monit.*, 25, 7989–7997. DOI: [10.12659/msm.919122](https://doi.org/10.12659/msm.919122)
- Markert, M., Stubhan, M., Mayer, K., Trautmann, T., Klumpp, A., Schuler-Metz, A., Schumacher, K., & Guth, B. (2009). Validation of the normal, freely moving Göttingen minipig for pharmacological safety testing. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 60(1), 79–87. DOI: [10.1016/j.jvascn.2008.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jvascn.2008.12.004)
- Martino, A., Cabiati, M., Campan, M., Prescimone, T., Minocci, D., Caselli, C., Rossi, A. M., Giannesi, D., & Del Ry, S. (2011). Selection of reference genes for normalization of real-time PCR data in minipig heart failure model and evaluation of TNF- α mRNA expression. *J. Biotechnol.*, 153(3-4), 92–99. DOI: [10.1016/j.jbiotec.2011.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.04.002)
- Meunier-Salaün, M. C., & Val-Laillet, D. (2013). Study of animal behavior and welfare of miniature pigs in France. In *Proceedings Bilateral Symposium on Miniature Pigs for Biomedical Research-Taiwan and France 2013*. (2013); *Symposium Bilateral Symposium on Miniature Pigs for Biomedical Research in Taiwan and France, Taiwan, TWN, 2013-10-22-2013-10-23*, 15–21. Livestock Research Institute, Council of Agriculture.
- Nunoya, T., Shibuya, K., Saitoh, T., Yazawa, H., Nakamura, K., Baba, Y., & Hirai, T. (2007). Use of miniature pig for biomedical research, with reference to toxicologic studies. *J. Toxicol. Pathol.*, 20(3), 125–132. DOI: [10.1293/tox.20.125](https://doi.org/10.1293/tox.20.125)
- Pannon Minipig (2020) Törpesertések az állatmodell kutatásban. Letöltve: [Link](#) (utolsó letöltés: 10/03/20)
- Pawlowsky, K., Ernst, L., Steitz, J., Stopinski, T., Kögel, B., Henger, A., Kluge, R., Tolba, R. (2017). The Aachen Minipig: Phenotype, Genotype, Hematological and Biochemical Characterization, and Comparison to the Göttingen Minipig. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 58(5-6), 193–203. DOI: [10.1159/000471483](https://doi.org/10.1159/000471483)
- Plotzki, E., Heinrichs, G., Kubícková, B., Ulrich, R. G., & Denner, J. (2016). Microbiological characterization of a newly established pig breed, Aachen Minipigs. *Xenotransplantation*, 23(2), 159–167. DOI: [10.1111/xen.12233](https://doi.org/10.1111/xen.12233)
- Rasmussen, T., Follin, B., Kastrup, J., Christensen, T. E., Hammelev, K. P., Kjær, A., Hasbak, P. (2016). Myocardial perfusion of infarcted and normal myocardium in propofol-anesthetized minipigs using (82) Rubidium PET. *J. Nucl. Cardiol.*, 23(3), 599–603. DOI: [10.1007/s12350-016-0453-z](https://doi.org/10.1007/s12350-016-0453-z)
- Schuleri, K. H., Boyle, A. J., Centola, M., Amado, L. C., Evers, R., Zimmet, J. M., Evers, K. S., Ostbye, K. M., Scorpio, D. G., Hare, J. M., & Lardo, A. C. (2008). The adult Göttingen minipig as a model for chronic heart failure after myocardial infarction: focus on cardiovascular imaging and regenerative therapies. *Comparative medicine*, 58(6), 568–579.
- Shim, J., Al-Mashhadi, R. H., Sørensen, C. B., & Bentzon, J. F. (2016). Large animal models of atherosclerosis--new tools for persistent problems in cardiovascular medicine. *J. Pathol.*, 238(2), 257–266. DOI: [10.1002/path.4646](https://doi.org/10.1002/path.4646)

- Smith, A. C., & Swindle, M. M. (2006). Preparation of swine for the laboratory. *ILAR J.*, 47(4), 358–363. DOI: [10.1093/ilar.47.4.358](https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.358)
- Spannbauer, A., Traxler, D., Zlabinger, K., Gugerell, A., Winkler, J., Mester-Tonczar, J., Lukovic, D., Müller, C., Riesenhuber, M., Pavo, N., & Gyöngyösi, M. (2019). Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, 117. DOI: [10.3389/fcvm.2019.00117](https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00117)
- Stricker-Krongrad, A., Shoemaker, C., Brocksmith, D., Liu, J., Hamlin, R., & Bouchard, G. (2017). Comparative cardiovascular physiology and pathology in selected lineages of minipigs: Relation to drug safety evaluation. *Toxicology Research and Application* 1, 2397847317696367. DOI: [10.1177/2397847317696367](https://doi.org/10.1177/2397847317696367)
- Stubhan, M., Markert, M., Mayer, K., Trautmann, T., Klumpp, A., Henke, J., & Guth, B. (2008). Evaluation of cardiovascular and ECG parameters in the normal, freely moving Göttingen Minipig. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 57(3), 202–211. DOI: [10.1016/j.jvascn.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jvascn.2008.02.001)
- Swindle M.M. (2007). Cardiovascular catheterization, electrophysiology and imaging laboratory procedures, p 299–343. In: Swindle MM, editor. *Swine in the laboratory. Surgery, anesthesia, and experimental techniques*, 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr, & Frazier, K. S. (2012). Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Veterinary Pathology*, 49(2), 344–356. DOI: [10.1177/0300985811402846](https://doi.org/10.1177/0300985811402846)
- Vodicka, P., Smetana, K., Jr, Dvoránková, B., Emerick, T., Xu, Y. Z., Ourednik, J., Ourednik, V., & Motlík, J. (2005). The miniature pig as an animal model in biomedical research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1049, 161–171. DOI: [10.1196/annals.1334.015](https://doi.org/10.1196/annals.1334.015)
- White, F. C., Roth, D. M., & Bloor, C. M. (1986). The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Laboratory Animal Science*, 36(4), 351–356.
- Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, Dontas I, Papadimitriou L. (2007). Baseline hemodynamics in anesthetized Landrace–Large White swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 46, 21–25.
- Xia, J., Zhang, Y., Xin, L., Kong, S., Chen, Y., Yang, S., & Li, K. (2015). Global Transcriptomic Profiling of Cardiac Hypertrophy and Fatty Heart Induced by Long-Term High-Energy Diet in Bama Miniature Pigs. *PloS one*, 10(7), e0132420. DOI: [10.1371/journal.pone.0132420](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132420)
- Zhao, Y., Xiang, L., Liu, Y., Niu, M., Yuan, J., & Chen, H. (2018). Atherosclerosis Induced by a High-Cholesterol and High-Fat Diet in the Inbred Strain of the Wuzhishan Miniature Pig. *Anim. Biotechnol.*, 29(2), 110–118. DOI: [10.1080/10495398.2017.1322974](https://doi.org/10.1080/10495398.2017.1322974)



© Copyright 2020 by the authors. This is an open access article under the terms and conditions of the Creative Commons attribution ([CC-BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)) license 4.0.