



Niet-technische samenvatting 20186444

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Speelt schildklierhormoon een rol bij hartfalen?
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Overbelasting hart, schildklierhormoonafbraak, knock-out model

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Chronisch hartfalen is een belangrijk en groeiend klinisch probleem. In Nederland lijden momenteel ruim 225.000 mensen aan deze aandoening en dit resulteert in 30.000 ziekenhuisopnamen per jaar. Zestig procent van de patiënten overlijdt binnen 5 jaar en dagelijks sterven gemiddeld 21 mensen als gevolg van chronisch hartfalen.</p> <p>Vernauwing van de aorta, lekkende hartkleppen en afsterven van een deel van de hartwand na een hartaanval zijn belangrijke oorzaken van een aanhoudend verhoogde belasting van het hart. Om die extra belasting het hoofd te kunnen bieden groeien de hartcellen. Het hart wordt groter en er treden veranderingen op in de expressie van belangrijke eiwitten in de hartcel, maar op termijn schieten de aanpassingen tekort en neemt de functie van het hart geleidelijk af en het hart gaat falen. Met de huidige</p>
---	--

therapieën kan deze ontwikkeling van hartfalen vertraagd worden, maar het ontbreekt aan medicatie die de ontwikkeling van hartfalen voorkomt of tot staan brengt. Onderzoek richt zich dan ook op het ophelderen van de mechanismen van hartfalen en het identificeren van nieuwe therapeutische interventies.

Schildklierhormoon is een van de bepalende factoren voor de normale expressie van eiwitten die een sleutelrol spelen in de werking van het hart. Wanneer bijvoorbeeld de schildklier te weinig hormoon produceert, neemt de hartfunctie af. In patiënten met chronisch hartfalen en in muismodellen van hartfalen hebben wij in hartweefsel hoge activiteit aangetoond van een enzym, Dio3, dat schildklierhormoon afbreekt. Het hart heeft daardoor een tekort aan schildklierhormoon, terwijl er niets mis is met de schildklier. Opmerkelijk is verder dat het Dio3 enzym vrijwel afwezig is in het gezonde hart.

Het hoofddoel van dit project is uit te vinden of de activiteit van Dio3 in het overbelaste hart een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van hartfalen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De identificatie van Dio3 als een enzym dat een bepalende rol speelt in de ontwikkeling van hartfalen is potentieel van groot maatschappelijk belang gezien de omvang van het klinische probleem zoals beschreven onder 3.1. Omdat Dio3 alleen bij hartfalen tot expressie komt in het hart is het een geschikte kandidaat voor de ontwikkeling van een specifieke blokker. Indien dit project succesvol is zal in samenwerking met een industriële partner gewerkt worden aan een therapeutisch interventie.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In dit onderzoek zullen maximaal 2712 muizen gebruikt worden. In geval van een no-go is het aantal 876.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Om de ontwikkeling van hartfalen na te bootsen wordt bij het dier een osmotische minipomp geïmplantéerd die een stof afgeeft die belasting van het hart chronisch verhoogt. De ingreep gebeurt onder volledige anesthesie en het ongerief zal matig zijn. Op basis van de beschikbare literatuur zal het ongerief door de chronische overbelasting van het hart overwegend matig zijn. Om de expressie van het Dio3 enzym uit te schakelen worden dieren maximaal viermaal geïnjecteerd met tamoxifen (TAM). De behandeling met TAM resulteert eveneens in overwegend matig ongerief.

Het ontstaan van ernstig ongerief na behandeling met TAM of agonist kan niet uitgesloten worden. Dieren zullen daarom tweemaal per dag geobserveerd worden en op geleide van humane eindpunten getermineerd worden voordat het ongerief ernstig wordt. Kortdurende ernstig ongerief (maximaal 12 uur) zal desalniettemin in maximaal 4% van de dieren in dit project optreden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Type dierproef 1: Cumulatief 96% matig en maximaal 4% ernstig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de experimenten gedood, waarna weefsel wordt gebruikt voor onderzoek.

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Alleen een dierproef kan antwoord geven op de vraag welke gevolgen het inactiveren van het Dio3 enzym heeft op de veranderingen in het hart bij chronische overbelasting die leiden tot hartfalen. Dit complexe proces kan niet in celweek worden nagebootst zodat een antwoord op deze klinisch relevante vraag niet in vitro kan worden verkregen.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Bij analyse van de uitleesparameters worden gestandaardiseerde procedures gebruikt die erop gericht zijn de variatie te beperken, en wordt het minimale aantal dieren gebruikt dat nodig is voor een betrouwbare meting. De experimenten worden gefaseerd ingezet zodat het aantal experimenten kan worden aangepast aan de uitkomsten. Adequate statistische analyse zal waarborgen dat het optimale aantal dieren gebruikt wordt.</p>
<p>4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Het onderzoek wordt uitgevoerd met een knock-out model, waarin Dio3 specifiek kan worden uitgeschakeld in het hart op een zelfgekozen tijdstip, zodat de uitschakeling niet interfereert met de normale ontwikkeling van het dier. In tegenstelling tot het globale Dio3 KO model, waarbij het gen permanent geïnactiveerd is in alle lichaamcellen, wordt met de gekozen techniek een eenduidig antwoord gekregen op de vraagstelling van het project. Deze techniek is alleen mogelijk in de muis en wij hebben ruime ervaring met dit model.</p> <p>Voor de ontwikkeling van hartfalen is gekozen voor het geaccepteerde model van afgifte van een agonist door geïmplanteerde minipompen. In vergelijking met het meerdere malen injecteren van de agonist en met alternatieve modellen, zoals het myocardinfarct-model, waarbij sprake is van een uitval van 40-50% door de ingreep, leidt dit model tot minder ongerief en geen of weinig uitval, terwijl de ontwikkeling van hartfalen vergelijkbaar is.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Het ontwerp van de experimenten en de uitvoering ervan is gericht op het minimaliseren van pijn, lijden of angst binnen de mogelijkheden van het model en de vraagstelling door toepassen van adequate anesthesie en pijnbestrijding. Alle handelingen worden uitsluitend door ervaren en gekwalificeerd personeel verricht en dieren worden zorgvuldig geobserveerd zodat wanneer de conditie of het gedrag van de dieren daar aanleiding toe geeft het dier voortijdig getermineerd wordt.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	19 december 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee