Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171669

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Biologische in plaats van ‘gewone’ pacemaker.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Pacemakers, gentherapie, ionkanaal, hartritmestoornis.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project

De sinusknoop, een kleine structuur in de rechterboezem, regelt de hartslag. De elektrische impuls uit de sinusknoop activeert eerst de boezem en, na passage van de atrioventriculaire (AV)-knoop en het geleidingssysteem, de hartspier van de kamers. Het ritme van de sinusknoop past zich aan bij de energiebehoefte van het lichaam.

(bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Door hartafwijkingen, een hoge leeftijd, of hartziekten kan de werking van de sinusknoop onderbroken worden of uitvallen. Hierdoor daalt de hartslag en is het noodzakelijk een pacemaker te implanteren. Op dit moment krijgen jaarlijks ongeveer 700.000 patiënten in Europa een pacemaker. Deze apparaatjes hebben nadelen. De hartfrequentie past zich onvoldoende aan als de lichaamsactiviteit verandert. Daarnaast worden de kamers niet optimaal geactiveerd. Ook is de levensduur van de batterij beperkt, waardoor de pacemaker regelmatig vervangen moet worden. Ten slotte zijn pacemakers beperkt geschikt voor kinderen. Een mogelijke oplossing voor bovengenoemde problemen is de ontwikkeling van biologische pacemakers. Met behulp van genen die in de gezonde sinusknoop het spontane hartritme opwekken, willen we “normale” hartcellen in de boezem of kamer omvormen tot pacemakercellen. Dit kan door de betreffende genen op een gewenste locatie in het hartspierweefsel in te spuiten. Deze therapie die het laboratorium veelbelovende resultaten laten zien, testen we gedurende maximaal zes maanden in muizen en kijken of ze stabiel blijven werken. De muis is minder geschikt voor functionele studies, omdat het hartritme van de muis te snel is om het ritme van de biologische pacemaker goed te kunnen beoordelen. Vervolgstudies met genen die een stabiele expressie geven, voeren we uit in cavia’s. In die dieren gaan we na of de biologische pacemaker functioneert als de geleiding van de impuls via de AV-knoop met een geneesmiddel wordt geblokkeerd. Als deze proeven goed uitpakken, testen we in varkens of op deze manier het hart aan het kloppen kunnen krijgen nádat de AV-knoop permanent is uitgeschakeld.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten met dit onderzoek beter inzicht te krijgen in de wijze waarop werkzame biologische pacemakers moeten worden samengesteld. Deze kennis kan leiden tot de ontwikkeling van gerichte therapieën voor patiënten met ritmestoornissen.

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek gebruiken we gedurende 5 jaar maximaal 1596 muizen, 889 cavia's, en 162 varkens.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het ongerief kan bestaan uit volledige anesthesie tijdens en bijkomen na de ingreep, ademhalingsmoeilijkheden en een pijnlijke borstkas na de operatie. Hiervoor wordt pijnbestrijding gegeven en bij de knaagdieren in water geweekt voer op de kooibodem aangeboden. Bloedingen of infectie van de wond, hartritmestoornissen, of meer dan 15 procent aan verlies van het lichaamsgewicht, zijn het signaal het dier uit de proef te halen en te doden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief wordt ingeschat als matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment worden de dieren gedood. Er worden monster genomen voor functionele en moleculaire studies.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Computermodelstudies met biologische pacemakers zijn het uitgangspunt voor de selectie van genen om pacemakercellen te maken. Vervolgens worden deze getest op pacemakeractiviteit. Alleen de genen die de toetsen passeren, worden in levende dieren getest. Stabiele expressie gedurende langere tijd, activering van de gehele hartspier, en gevoeligheid voor ritmestoornissen kan niet in het laboratorium worden getest. Daarom worden deze proeven in dieren uitgevoerd.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We verminderen het aantal dieren dat we nodig hebben door de experimenten getrapt uit te voeren. Door voorselectie, stabiele expressie in muizen, pacemakerfunctie in cavia's, en herstel van een beschadigde pacemaker in varkens en nauwkeurige berekeningen van de dieraantallen, voorkomen we te veel dieren gebruiken.
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.	Muizen, cavia's en varkens zijn reeds eerder voor biologische pacemaker studies gebruikt en voor de in dit project gestelde vragen geschikt bevonden. De muis is bij uitstek geschikt om stabiele expressie te beoordelen, en het caviahart is geschikt om pacemakeractiviteit en –veiligheid te beoordelen. Voor de uiteindelijke vertaling naar klinische toepassingen is het noodzakelijk om tevens te testen in een groot proefdiermodel. Het door ons voorgestelde varkensmodel wordt gebruikt om gedurende een periode van 3 maanden (dagelijks) herstel van pacemakeractiviteit te beoordelen. Dit is niet mogelijk met kleine proefdiermodellen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De operaties worden onder algehele anesthesie uitgevoerd. De dieren krijgen en postoperatieve pijnbestrijding. Na de operatie zal er regelmatig wondinspectie zijn, controle van het gewicht, eetlust bij varkens, ademhaling en algemene conditie van de dieren. Ze worden wekelijks gewogen en het gebit wordt gecheckt. Na de operatie worden de dieren gedurende de eerste 24 uur individueel gehuisvest.

Centrale Commissie Dierproeven

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	9 mei 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee