



Niet-technische samenvatting 20184986

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Onderzoek naar oorzaken en mechanismen van erfelijke hartritmestoornissen en acute hartdood |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hartritmestoornissen, acute hartdood, erfelijk |

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 (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- | Acute hartdood ten gevolge van hartritmestoornissen veroorzaakt circa 15-20% van alle natuurlijke overlijdensgevallen, en 50% van overlijdensgevallen bij patiënten met hart- en vaatziekten. Het hoofddoel van dit project is het ontrafelen van de oorzaken en mechanismen van erfelijke hartritmestoornissen en acute hartdood. |

- | | |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | In genetisch gewijzigde muizen worden de effecten van veranderingen in genen op de elektrische hartfunctie bestudeerd, en de onderliggende mechanismen. Dit fundamenteel onderzoek geeft belangrijke informatie voor het op termijn ontwikkelen van nieuwe strategieën voor behandeling en preventie van hartritmestoornissen en acute hartdood. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | We verwachten maximaal 20 verschillende muislijnen te bestuderen. Afhankelijk van het onderzoeksprotocol worden per muislijn 58, 74, of 116 dieren gebruikt, in totaal maximaal 1456 dieren. |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Het onderzoek wordt bij voorkeur gedaan met muizen die geen afwijkingen vertonen, zodat we het directe, pure effect op de elektrische hartfunctie onderzoeken. In onze ervaring vertonen de transgene muizen meestal geen symptomen, en vinden we pas bij gedetailleerd onderzoek verschillen in elektrische functie. De dieren zouden theoretisch spontane hartritmestoornissen en/of acute hartdood kunnen vertonen, maar we hebben ervaren dat dit in de praktijk nauwelijks voorkomt. In dit project worden muizen onder verdoving bestudeerd en gedood. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Maximaal 10% van de muislijnen laten mogelijk hartritmestoornissen en/of acute hartdood zien. 4% van alle dieren ondervindt maximaal matig ongerief; 55% ervaart licht ongerief, en 41% ervaart terminaal ongerief. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Voorafgaand aan het doden worden onder narcose electrocardiogrammen gemaakt, waarna het hart en de hartspiercellen worden onderzocht. |

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. | Voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn intacte dieren en hele harten nodig om hartritmestoornissen te bestuderen, en vers geïsoleerde hartspiercellen voor het bestuderen van onderliggende mechanismen. Juist deze combinatie geeft essentieel inzicht in onderliggende processen. Dit is niet te onderzoeken in patiënten of humaan weefsel. Gekweekte cellen verschillen van volwassen humane hartspiercellen in vele eigenschappen waardoor resultaten verkeerd geïnterpreteerd kunnen worden. Daarnaast is voor het bestuderen van ritmestoornissen een intact hart essentieel, en zijn gekweekte hartspiercellen of computersimulaties niet geschikt. |
| 4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Via statistische analyse wordt het aantal muizen berekend en zo klein mogelijk gehouden, doch groot genoeg om robuuste uitspraken te doen. Experimentgroepen worden zo veel mogelijk gedeeld. Daarnaast worden verschillende metingen tegelijkertijd uitgevoerd door meerdere onderzoekers, gebruik makend van hartspiercellen geïsoleerd uit één hart. De harten worden geïsoleerd na ECG metingen en dan gebruikt voor weefselstudies. Tenslotte gebruiken andere onderzoekers overige cellen of weefsels van het dier. De laatste jaren zijn onze meetmethoden |

geoptimaliseerd waardoor er minder dieren nodig zijn per experiment.]

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.

[Er is gekozen voor de muis omdat deze gemakkelijk genetisch gewijzigd kunnen worden. Hierdoor kan het effect van specifieke genen op de elektrische hartfunctie op het niveau van het dier, het hart en de hartspiercel onderzocht worden. Deze combinatie is op dit moment alleen nog maar in dieren mogelijk.]

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

[Bij het beschreven onderzoek worden muizen, die geen abnormale ontwikkeling of andere afwijkingen vertonen, gedood en de harten bestudeerd.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[16-08-2018]

Beoordeling achteraf

[Nee]

Andere opmerkingen

[Nee]