



Niet-technische samenvatting 20171885-2

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gen-therapeutische behandeling van zieke pacemakercellen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Atrioventriculair blok, fibrose, herprogrammering, pacemaker- en geleidingssysteem.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>De sinusknop, een kleine structuur in de rechterboezem, regelt de hartslag. De elektrische impuls uit de sinusknop activeert eerst de boezem en, na passage van de atrioventriculaire (AV)-knop, de hartspier van de kamers. Het ritme van de sinusknop past zich aan bij de energiebehoefte van het lichaam.</p> <p>Door hartafwijkingen, een hoge leeftijd, of hartziekten kan de werking van de sinusknop of AV-knoop onderbroken worden of uitvallen. Hierdoor daalt de hartslag en moet de patiënt behandeld</p>
---	--

worden met een pacemaker. Jaarlijks hebben ongeveer 700 duizend patiënten in Europa een dergelijk apparaatje nodig.

Pacemakers hebben nadelen. De hartfrequentie past zich onvoldoende aan als de lichaamsactiviteit verandert. Daarnaast activeert dit hulpmiddel de kamers niet optimaal. Ook is de levensduur van de batterij beperkt, waardoor de pacemaker regelmatig vervangen moet worden. Ten slotte zijn ze beperkt geschikt voor kinderen.

Met dit onderzoek willen we kijken of we trage hartritmestoornissen op een andere manier kunnen behandelen dan met een elektronische pacemaker. Dat willen we door litteken cellen te herprogrammeren tot functionele sinusknoop of AV-knoop cellen. De hoop is om zo het beschadigde systeem weer te herstellen.

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 mogelijkheden om de functie van de sinusknoop en AV-knoop te herstellen. Deze kennis kan leiden tot de ontwikkeling van gerichte therapieën voor patiënten met hartritmestoornissen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken we gedurende 5 jaar maximaal 7180 muizen.

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

Een deel van de muizen (3940) wordt gedood zonder voorafgaande handelingen om studies met weefsels te verrichten. In een aantal dieren (3240) bestaat het ongerief uit volledige anesthesie tijdens en bijkomen na de ingreep (openen van de borstkas voor het aanbrengen van een hartinfarct en voor injectie van virussen in de hartspier), en uit ademhalingsmoeilijkheden en een pijnlijke borstkas na de operatie. Hiervoor wordt pijnbestrijding gegeven en in water geweekt voer op de kooibodem aangeboden.

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

Het ongerief wordt ingeschat als licht (voor 3940 muizen) of matig (voor 3240 muizen).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren gedood en wordt weefsel geïsoleerd voor functionele en moleculaire studies.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

De mogelijkheid om de genen te herprogrammeren en geleidingsweefsel te prikkelen, wordt eerst in celkweken (*in vitro*) onderzocht met uit muizen verkregen bindweefselcellen. De

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

herprogrammering in het hart zelf als herstel na een hartinfarct kan niet in celkweken worden getest. Dit moeten we in dieren onderzoeken.

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 getrupt uit te voeren. De eerste selectie van herprogrammeringsgenen vindt plaats in weefsel verkregen uit muizen. Hierdoor kunnen we een groot aantal combinaties van mogelijkheden testen met een beperkt aantal dieren. Alleen veelbelovende combinaties worden vervolgens in vivo bestudeerd .

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.

De muis is het meest geschikt voor dit project vanwege bestaande muizenstammen waarin herprogrammering bepaald kan worden. Daarnaast is het muizen hartinfarct model bewezen effectief voor het bestuderen van herprogrammering in littekenweefsel. Om onnodig ongerief door individuele huisvesting of het vechten van mannelijke muizen zo veel mogelijk te voorkomen, worden er voor de lange termijn experimenten alleen vrouwelijke muizen gebruikt, welke zonder problemen samen gehuisvest kunnen worden.

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 postoperatieve pijnbestrijding. Na de operatie zullen de verzorgers regelmatig de wonden inspecteren en de ademhaling, het gewicht, en de algemene conditie controleren. Na de operatie worden de dieren eerst individueel gehuisvest, maar zo snel mogelijk weer in een groep ondergebracht.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee