



Niet-technische samenvatting 201583

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De rol van genen en gen variaties in de ontwikkeling van hartfalen |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hartfalen, genen, polymorphismen, hartinfarct, |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Bij hartfalen is het hart niet meer in staat om het lichaam op een adequate manier van bloed te voorzien. Het gevolg is dat de organen niet meer genoeg zuurstof en voedingsstoffen krijgen. Dit heeft ernstige klachten tot gevolg en kan een groot effect hebben op de kwaliteit van leven. Patiënten met hartfalen hebben nog steeds een slechte prognose, waarbij 50% van alle patiënten binnen 5 jaar na diagnose overlijden. Dit is zelfs slechter dan de meeste vormen van kanker. Hartfalen is een syndroom met hoge prevalentie, tussen de 20% en 30% van de Nederlanders krijgt in zijn leven te maken met hartfalen. Waarom de ene persoon wel hartfalen ontwikkelt en de ander niet, ondanks dezelfde risicofactoren, is niet duidelijk. Genetische factoren spelen hierbij klaarblijkelijk een belangrijke rol. Wij willen daarom genen onderzoeken die een mogelijke rol spelen bij het ontwikkelen van hartfalen. Dit betreft ook genetische mutaties (polymorfismen) die bij hartfalen patiënten zijn ontdekt. Het onderzoeken van de onderliggende moleculaire mechanismen en het testen van een mogelijke therapie zijn belangrijke onderzoeksdoeleinden. Door de structurele en functionele complexiteit van het hart en omdat hemodynamische, (neuro)hormonale effecten en ontstekingsreacties een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van hartfalen is het gebruik van proefdieren voor deze studies niet te vermijden. Gezien de ernst van de ziekte en het aantal mensen dat hieraan lijdt, vinden wij het gebruik van proefdieren voor deze studies verantwoord.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Door dit onderzoek verwachten wij een bijdrage te kunnen leveren aan de opheldering van bepaalde vormen van cardiomyopathieën die leiden tot hartfalen en nieuwe genen te identificeren die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van hartfalen. Dit kan tevens leiden tot nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van hartfalen en zodoende bijdragen aan betere diagnostische of behandelingsmethoden.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Muizen en ratten. Ca. 14.500 dieren in 5 jaar.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren kunnen pijn hebben van operatieve ingrepen en ongerief ondervinden van niet-invasieve imaging (bijv. ECG). Daarnaast kan de ontwikkeling van hartfalen tot ongerief leiden.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Licht tot matig ongerief. We verwachten dat de meeste genetische veranderingen geen noemenswaardig ongerief zullen hebben. Meestal wordt het effect van de genetische factor pas zichtbaar als er additionele stress voor het hart aanwezig is, zoals na een hartinfarct. Verschillende soorten stress op het hart kunnen verschillende uitkomsten geven en daarom is het van belang de belangrijkste stress-factoren te testen. Het gaat hierbij om hemodynamische verandering, zoals bij hoge bloeddruk of atherosclerose in de aorta, wat in proefdieren nagebootst kan worden door de aorta een beetje af te binden. Dit geeft matig ongerief. Daarnaast is een myocard infarct een belangrijke oorzaak van hartfalen en dit zal ernstig ongerief veroorzaken. In het derde stress-model kan (neuro)hormonale stress nagebootst worden en dit geeft matig ongerief. Voor studies naar moleculaire mechanismen worden primaire hartspiercellen uit muis of rat gebruikt. Hierbij gaat het om licht ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood om hun hart te onderzoeken. |

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- 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.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve
- Alleen in een diermodel kunnen structurele orgaan veranderingen bestudeerd worden en kan de verandering in hartfunctie bepaald worden. Daarnaast zijn hemodynamische parameters, zoals de bloeddruk, en ontstekingsreacties door beschadigd hartweefsel belangrijke factoren die tot cardiale remodelering aanzetten, die niet in een petrischaal nagebootst kunnen worden. |
- Veel vooronderzoek kan aan cellen worden uitgevoerd, waardoor we alleen de meest interessante targets verder hoeven te onderzoeken in diermodellen. Daarnaast zullen voor alle dierproeven adequate berekeningen worden uitgevoerd om het benodigde aantal dieren voor een te verwachten effectgrootte te bepalen. Daarnaast hebben we veel ervaring met de gekozen modellen en worden alle complexe ingrepen door een ervaren biotechnicus uitgevoerd. |
- Onze proefdierstudies richten zich op muis en rat. De redenen hiervoor zijn dat de fysiologie van het hart en de processen die leiden tot ontwikkeling van hartfalen in grote mate overeenkomstig zijn met de humane situatie. Daarnaast zijn ze relatief eenvoudig genetisch te modificeren, wat noodzakelijk is voor onze studies. Tevens zijn er zeer goede methodes voor het induceren en analyseren van hartfalen in muizen en ratten en hebben we o.a. speciale niet-invasieve imaging apparatuur voor deze kleine proefdieren om hartfunctie en -structuur te kunnen bepalen. |
- Indien nodig wordt er pijnstilling gebruikt. Goede monitoring van de dieren stelt ons in staat het ongerief zo gering mogelijk te houden. |

[

(schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[18 mei 2015]

Beoordeling achteraf

[geen]