Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016700

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Waardoor vermindert de hartspierfunctie bij aangeboren hartspierafwijkingen en wat kunnen we er tegen doen?
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hartspierfunctie, aangeboren hartspierziekte, medicijn

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)

Goed werkende spieren zijn noodzakelijk voor het dagelijks leven: problemen in de hartspier kunnen leiden tot verslechtering van de kwaliteit van leven en een vroegtijdige dood. Verminderde hartspierfunctie kan zowel aangeboren als verworven zijn. Wanneer een ziekte aangeboren is, zitten er vanaf je geboorte al fouten in je erfelijk materiaal (mutatie), waardoor er zieke spieren worden aangemaakt. Een voorbeeld van een erfelijke hartspierziekte is hypertrofe cardiomyopathie. Dit betekent letterlijk hartspierziekte (cardiomyopathie) door overmatige groei (hypertrofie). Ondanks dat wij weten dat fouten in het erfelijk materiaal deze ziekte veroorzaakt, begrijpen wij het verloop van de ziekte heel slecht. Dit maakt het onmogelijk om therapieën te ontwerpen die de ziekte tegen kunnen

gaan. Naast dat wij het ziekteproces slecht begrijpen, weten wij ook niet goed wanneer iemand ziek wordt. Twee mensen met hetzelfde erfelijke foutje, kunnen op heel verschillende leeftijd ziek worden. Wij denken daardoor dat bepaalde factoren bovenop het erfelijke foutje, een grote invloed kunnen hebben op het ziekteproces. Om meer inzicht te krijgen in zowel het ziekteproces als in het ziekteverloop, willen wij de volgende experimenten gaan doen:

(1) het bestuderen van de oorzaken van verminderde aangeboren hartspierfunctie, (2) het testen van medicijnen om hartspierfunctie te herstellen en (3) het testen of externe factoren bovenop de mutatie het ziekteproces versnellen.

We maken gebruik van proefdieren om de oorzaken van afgenomen hartspierfunctie te begrijpen. De proefdieren bieden ons de mogelijkheid om zowel tot in het kleinste detail als op het niveau van algemene lichaamsfunctie de oorzaken van de afgenomen hartspierfunctie te bestuderen en het effect van nieuwe medicijnen te testen. Zo kunnen we zowel het effect van een erfelijke fout onderzoeken op de eiwitten die onze hartspier doen samentrekken, maar bestuderen we ook hoe dit de totale pompfunctie van het hart beïnvloedt. Daarnaast kunnen we bestuderen wat de effecten zijn van medicijnen op de functie van het hart. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen.

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

Ons doel is nieuwe aangrijpingspunten te vinden om de hartspierfunctie te verbeteren bij aangeboren hartziekten. Ook testen we medicijnen om hartspierfunctie te verbeteren. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij therapieën te komen.

Hypertrofe cardiomyopathie is een frequent voorkomende erfelijke ziekte (~30,000 mensen in Nederland) en bij jong volwassenen en sporters is deze aangeboren ziekte de meest voorkomende oorzaak van plotselinge hartdood. Gezien de ernst van deze hartspierziekte en het aantal patiënten dat hiermee te maken heeft vinden wij het gebruik van proefdieren om een oplossing te vinden voor deze ziekte verantwoord.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen:
- Maximaal 966 volwassen muizen (dierproef 2)
- Maximaal 2940 pups, postnataal 0 of 1 dag oud (dierproef 1)

Ratten:
- Maximaal 980 pups, postnataal 0 tot maximaal 3 dagen oud (dierproef 1)

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

Dieren kunnen negatieve gevolgen ervaren bij: het blootstellen aan anesthetica, het injecteren van vloeistoffen, inspanningstraining, het inbrengen van angiotensine II door middel van een pomp, dexamethasone toediening in het drinkwater, een westers, ongezond dieet, veroudering, het opofferen van dieren onder anesthesie.

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

De pups die worden gebruikt voor de proeven waarbij *in vitro* hartspierweefsels worden gemaakt (dierproef 1), ondergaan allemaal licht ongerief (transport van proefdiercentrum naar de onderzoeksafdeling). Vervolgens zullen alle pups worden opgeofferd, middels onderkoeling gevolgd door decapitatie; daarbij worden de hoofden direct op ijs opgevangen (terminaal ongerief).

De dieren die worden gebruikt om het effect van externe factoren op de hypertrofe cardiomyopathie ziekteontwikkeling te bestuderen (dierproef 2) ondergaan allemaal licht ongerief (echo). Een aantal van deze dieren ondergaat alleen licht ongerief (22%) naar aanleiding van transport, rentraining,

		dieetinterventie of veroudering. Een aantal van deze dieren ondergaat matig ongerief (78%) naar aanleiding van zwemtraining, osmotische minipomp, heparine injectie of individuele huisvesting. Uiteindelijk worden alle dieren opgeofferd onder anesthesie (terminaal).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na het opofferen van de dieren wordt er zoveel mogelijk weefsel van hart en andere organen opgeslagen voor verdere analyses.

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.	Het onderzoeken van het mechanisme dat de afgenomen hartspierfunctie veroorzaakt is een complex proces waarin zowel de directe effecten van de mutatie en de interacties tussen diverse systemen in het lichaam een rol spelen. Om de effecten van deze systemen op het hart te bestuderen, is het noodzakelijk om onderzoek te doen in het intacte dier. Aan de andere kant maken deze interacties tussen de diverse systemen in het lichaam het moeilijk om de directe effecten van een mutatie in het DNA van een hartspiercel op de hartspierfunctie te onderzoeken en daarom is ook *in vitro* en *ex vivo* onderzoek noodzakelijk. Aangezien de *in vitro* en *ex vivo* experimenten niet geschikt zijn om de interacties tussen de diverse systemen in het lichaam te bestuderen, kunnen deze experimenten de *in vivo* experimenten niet vervangen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Benadrukt dient te worden dat er wordt gestreefd naar een optimaal 'gebruik' van het proefdier middels het uitvoeren van verschillende analyses in één dier. We proberen de studies qua opzet zo slim mogelijk in te delen, zodat zo min mogelijk dieren nodig zijn om antwoord te vinden op de gestelde vragen. Wanneer een bepaalde mutatie geen effect blijkt te hebben op de functie van de hartspierweefsels, zullen er voor deze specifieke mutatie geen medicijnen getest worden. Daarnaast investeren we in de aanschaf van goede apparatuur met een hoge meetnauwkeurigheid, zodat een zo laag mogelijk aantal dieren nodig is om verschillen tussen condities op te pikken.
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.	We hebben gekozen voor muis en rat. Deze keuze is gemaakt omdat er diverse type muizen en ratten beschikbaar zijn met fouten in het erfelijk materiaal die hypertrofe cardiomyopathie veroorzaken. Deze muizen en ratten hebben verschillende soorten erfelijke fouten gelegen in belangrijke eiwitten in de hartspiercel. Deze dieren zijn daarom zeer geschikt om de ingewikkelde fysiologische processen die ten grondslag liggen aan de verminderde hartspierfunctie in hypertrofe cardiomyopathie te bestuderen. We investeren in de aanschaf van goede apparatuur met een hoge meetnauwkeurigheid, zodat een zo laag mogelijk aantal dieren nodig is om verschillen tussen condities op te pikken.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen	Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het ongerief van de dieren zoveel mogelijk te beperken. De dieren zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden om onnodig lijden te voorkomen. Als er pijn verwacht wordt, wordt dit bestreden met

voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	pijnstillers. Het opofferen van volwassen dieren vindt plaats onder volledige anesthesie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16 november 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee