



Niet-technische samenvatting 2016513

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het diagnosticeren van atriale ontsteking bij myocarditis
1.2 Looptijd van het project	3 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Myocarditis, Hart, Atria, Rat, Muis

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Dit project heeft als doel het vinden van een eiwit dat meetbaar is in het bloed, en waarmee kan worden vastgesteld of een patiënt ontsteking heeft in de atria (= de boezems van het hart). Myocarditis is een ontstekingsziekte van het myocard (= hartspier), dat zich op verschillende manieren kan manifesteren. Bij de meeste patiënten wordt myocarditis <u>of</u> veroorzaakt door een acute virale infectie <u>of</u> het is een auto-immuunziekte (= een ziekte waarbij antistoffen worden gevormd tegen eigen lichaamweefsel, in dit geval tegen de hartspier). Beide vormen van myocarditis zijn nauw aan elkaar verbonden. Myocarditis als auto-immuunziekte is namelijk ook vaak het gevolg van een in het verleden doorgemaakte virale infectie van de hartspier. Een veel voorkomende complicatie bij myocarditis patiënten is het ontstaan van atriumfibrilleren (= hartritmestoornis van de boezems).
---	---

Ontsteking van de atria in het algemeen is een bekende onderliggende oorzaak van atriumfibrilleren. We hebben onlangs aangetoond dat patiënten met myocarditis meer ontsteking in de atria hebben dan patiënten zonder myocarditis. Atriumfibrilleren is moeilijk te behandelen. Vanuit klinisch oogpunt zou het daarom waardevol zijn om bij myocarditis patiënten vast te stellen of er een groot risico is op het ontwikkelen van atriumfibrilleren, bijvoorbeeld wanneer een patiënt ontsteking heeft in de atria. Als dit is vastgesteld kan de ontsteking in de atria behandeld worden en hierdoor zal het aantal myocarditis patiënten dat atriumfibrilleren ontwikkelt afnemen. Atriale ontsteking valt momenteel echter niet specifiek vast te stellen bij patiënten.

In dit project gaan wij gebruik maken van twee diersmodellen van myocarditis: experimentele auto-immuun myocarditis (EAM) (rat) en acute virale myocarditis (muis). Met de experimenten in dit project willen wij voor beide modellen het volgende bewerkstelligen:

- Het in kaart brengen van de ontstekingsrespons in de atria
- Het vinden van een detecteerbaar eiwit in het bloed, wat specifiek in het bloed aanwezig is als er ontsteking is in de atria.

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

Wij verwachten dat dit project op zowel wetenschappelijk als maatschappelijk vlak een nuttige bijdrage zal leveren.

Vanuit wetenschappelijk oogpunt: Er is weinig bekend over het effect dat myocarditis precies heeft op de atria. In dit project zullen wij de veranderingen in de atria in kaart brengen na inductie van myocarditis. Dit zal ons meer inzicht geven in de gebeurtenissen die van myocarditis naar atriumfibrilleren leiden.

Vanuit maatschappelijk oogpunt: Atriumfibrilleren is een groot maatschappelijk probleem. Ongeveer 2% van de totale Nederlandse bevolking heeft deze hartritmestoornis. Atriumfibrilleren is een zeer lastig te behandelen chronische aandoening wat ernstige gevolgen voor de patiënt kan hebben, zoals plotselinge hart-dood, hartfalen of een beroerte. Myocarditis is een bekende veroorzaker van atriumfibrilleren, maar het is niet te voorspellen bij welke myocarditis patiënten atriumfibrilleren zal ontwikkelen. Deze studie zal bijdragen aan de ontwikkeling van een diagnose voor atriale ontsteking bij myocarditis patiënten. Hiermee kan bij myocarditis patiënten het risico voor het ontwikkelen van atriumfibrilleren worden vastgesteld en mogelijk worden behandeld. Dit zal er uiteindelijk tot doen leiden dat het aantal patiënten dat atriumfibrilleren ontwikkelt daalt.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor deze experimenten hebben wij maximaal 211 muizen en 205 ratten nodig.

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

De ratten en muizen zullen na het induceren van EAM en acute virale myocarditis een paar dagen een mild ziekteverloop hebben. Bij een deel (ongeveer 15%) van de ratten kan EAM ervoor zorgen dat de dieren ernstig ziek worden. We zullen de dieren nauwlettend in de gaten houden. Op basis van de geformuleerde humane eindpunten zullen de dieren meteen uit de proef worden genomen als er ernstig ongerief wordt geconstateerd.

De ratten krijgen een injectie in de poot, wat noodzakelijk is om EAM op te wekken. Dit is onprettig voor de ratten en ze zullen na de injectie een paar dagen last hebben van de poot, die opzwelt ten gevolge van de injectie.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	EAM (rat) - Voor het merendeel van de ratten zal het ongerief matig zijn en voor enkele ratten ernstig (15% van het totale aantal ratten). Acute virale myocarditis (muis) - matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren worden gedood aan het einde van de experimenten om organen en bloed uit te nemen voor de analyses.

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.	Ontstekingsreacties zijn zeer complex, en meerdere orgaansystemen zijn bij dit proces betrokken. Hierdoor is het niet mogelijk ontstekingsreacties na te bootsen met bijvoorbeeld experimenten op gekweekte cellen. Het onderzoek naar een diagnostische marker voor atriale ontsteking kan niet bij mensen worden uitgevoerd. De reden hiervoor is dat het niet mogelijk is om bij levende myocarditis patiënten zonder atriumfibrilleren aan weefsel van de atria te komen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Bij het zoeken naar diagnostische markers beperken we ons tot de tijdstippen waarin we het meeste ontsteking zien bij de ratten en muizen. Hierdoor blijft het aantal dieren dat we nodig hebben beperkt. We wekken EAM op bij de ratten via een injectie in de poot. Dit is de meest effectieve methode, waardoor vrijwel alle ratten myocarditis zullen krijgen. Hierdoor hoeven we geen extra ratten in de experimenten mee te nemen om te compenseren voor het feit dat niet alle ratten myocarditis krijgen.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen dierspecies de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Wij hebben gekozen voor de modellen van acute virale myocarditis en EAM omdat deze modellen het vaakst worden gebruikt in myocarditis onderzoek. Beide modellen zijn zeer goed beschreven. Bij de ratten injecteren we de myosine in een zo'n klein mogelijk volume, wat de hoeveelheid ongerief ten gevolge van de injectie minimaal maakt. Voor de acute virale myocarditis experimenten maken wij gebruik van de C3H muizenstam. Deze muizenstam heeft de eigenschap dat de myocarditis een mild ziekteverloop veroorzaakt, waardoor de muizen weinig ongerief zullen hebben. Met dit model hebben wij zelf veel ervaring.

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

Om de stress voor de dieren te beperken, zullen de dieren na aankomst in het proefdiercentrum minimaal een week krijgen om te wennen aan hun nieuwe omgeving. De dieren zullen gegroepeerd gehuisvest worden onder constante omstandigheden (temperatuur, licht en een vaste dag/nacht cyclus)

De dieren zullen regelmatig worden gewogen en beoordeeld op uiterlijke kenmerken van ongerief. Op basis van de geformuleerde humane eindpunten zullen de dieren meteen uit de proef genomen worden zodra er ernstig ongerief wordt geconstateerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31 mei 2016

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Wegens potentieel ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden