



Niet-technische samenvatting 2016588

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 1.1 | Titel van het project | Infarctheling |
| 1.2 | Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | hartfalen, infarct, pacemaker, microRNA, Wnt-blokker |

2 Categorie van het project

- | | | |
|-----|--|---|
| 2.1 | In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | ☒ 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) | Dit project bestaat uit een combinatie van fundamenteel en translationeel onderzoek naar verschillende nieuwe methoden om de heling van het hartinfarct te verbeteren en zodoende de hartfunctie zo goed mogelijk intact te houden. |
|-----|---|---|

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Methoden voor betere infarcthelings die onderzocht worden zijn: periodiek kunstmatig stimuleren (=pacen) van het hart, blokkers van de Wnt-signalerings route en factoren die relevante microRNA's moduleren. Waarschijnlijk grijpen deze drie therapeutische benaderingen op verschillende punten in op de processen die bij infarcthelings betrokken zijn. Daarom kan het ook zinvol zijn ook een combinatie van deze interventies te onderzoeken. Naast betere mechanistische inzichten, worden gegevens uit deze preklinische studies gebruikt om klinische studies te ontwerpen. In Nederland vinden per jaar ± 30.000 hartinfarcten plaats en zijn er ± 150.000 patiënten met hartfalen. In principe wordt iedereen die een hartinfarct krijgt opgenomen in het ziekenhuis; ongeveer 7000 patiënten overlijden aan een infarct, waarvan een aantal buiten het ziekenhuis. Kleinere infarcten resulteren in minder hartfalen en ritmestoornissen, een betere kwaliteit van leven, minder opnames in het ziekenhuis (op langere termijn) en betere overleving.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Varkens; geschat maximum aantal dieren is 102.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Onder narcose wordt een hartinfarct gemaakt en (in een deel van de dieren) een pacemaker geplaatst, dan wel een infuus pomp. Na bijkomen uit anesthesie zal er postoperatieve pijn zijn, die met analgetica bestreden wordt. In de daaropvolgende 2 maanden kan hartfalen ontstaan. Indien dit te ernstig wordt, zal behandeld worden met diuretica, zoals in de mens. Twee keer zullen de dieren onder lichte kalmering een echocardiografisch onderzoek krijgen, en ook zal dan bloed afgenomen worden. Twee keer wordt onder volledige narcose een MRI onderzoek verricht om de verandering in infarctgrootte te bepalen. Aan het eind van het onderzoeksprotocol worden de dieren onder narcose gebracht, eindmetingen verricht en wordt, na euthanasie, het hart verwijderd voor nader onderzoek.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Belangrijkste factoren die het totaal ongerief bepalen zijn bijkomen uit narcose van de procedures en ontstaan van hartfalen. Hierdoor wordt het ongerief als matig gekwalificeerd.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dood

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.	Op dit gebied is er reeds vooronderzoek uitgevoerd door de groep, in in vitro modellen en in muizen en varkens. Het proces van infarcthelings hangt af van processen in spier- en bindweefselcellen in het hart en van bloedfactoren (ontstekingsfactoren, hormonen) en van mechanische krachten die op het infarct inwerken. Ditzelfde geldt voor de beoogde interventies. Daarom kan het pre-klinisch onderzoek niet in vitro uitgevoerd worden. De grootte en vorm van infarcten van varkens lijken erg op die in mensen. De nieuwe therapieën verkeren in een nog TE preliminair stadium om het onderzoek in patiënten te doen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal	Het project bestaat uit gefaseerde studies: bij onvoldoende effect in een eerdere fase zullen dan geen verdere experimenten verricht worden. De eerste fase voor de drie therapeutische benaderingen bestaat uit een dose-finding pilot studie. De gegevens van de geselecteerde dosis alsmede van de bijbehorende controle experimenten worden ook in de hoofdserie

dieren wordt gebruikt.

meegenomen, om zo tot reductie van het totaal aantal dieren te komen. Verdere reductie wordt bereikt door lopende het project zo efficiënt mogelijk gebruik te maken van historische controles. |

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.

| Het varken is als proefdier gekozen omdat dit qua grootte en infarctvorming zeer vergelijkbaar is met de mens. Daarom is, binnen translationeel onderzoek op dit gebied het varken al tientallen jaren het meest gebruikte proefdier. Bovendien zijn de eerste effecten van periodiek pacen en een Wnt-blokker ook al in een kleine serie varkens onderzocht, met veel belovende resultaten. |

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

| Volledige narcose bij maken infarct, MRI scans en eindmetingen; pijn bestrijding tijdens infarct maken en postoperatief, sedatie tijdens echocardiografie en bloed afnemen. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 26 juli 2016 |

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |