



Niet-technische samenvatting 2016768

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Een nieuwe therapeutische strategie voor hartfalen met een verstoorde vullingsfunctie van het hart
1.2 Looptijd van het project	3 Jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Diabetes, hart- en vaatziekten, hartfalen, therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	X Fundamenteel onderzoek
	X 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)	Hartfalen, een verstoorde pompfunctie van het hart, is een veel voorkomende oorzaak van overlijden in Nederland. Overgewicht en diabetes verhogen het risico op hartfalen, maar het treedt ook vaak op bij mensen die die aandoeningen niet hebben. Bij een hart dat niet goed werkt denkt men meestal aan hart dat niet goed samentrekt, zoals een pomp die zijn inhoud niet goed uitpompt. Een snelle vulling van het hart is echter net zo belangrijk: bij ongeveer de helft van patiënten waarbij het hart niet goed pompt komt dat doordat het hart stijf is en zich niet goed vult met bloed. De grote groep patiënten met dat defect heeft vaak overgewicht en diabetes, overlijden vaak aan hun falende hart, en er is op dit moment geen goede therapie voor hun aandoening. Het doel van dit onderzoeksproject is om een nieuwe therapie te ontwikkelen voor deze mensen. Daarvoor gebruiken we ratten met overgewicht, diabetes type 2 en een hart dat zich niet goed kan vullen. De therapie bestaat uit het verhogen van een stofje binnen de
---	--

	hartcellen, cyclisch guanidine monofosfaat (cGMP), dat het zogenaamde proteïne kinase G (PKG) eiwit activeert in bloedvaten en hartspiercellen. Ook zullen we testen of nabootsing van het effect van cGMP de werking van het hart van deze ratten verbetert. Deze stap naar een nieuwe therapie is belangrijk omdat in Nederland en wereldwijd steeds meer mensen met diabetes zijn: een miljoen mensen in Nederland en 422 miljoen over de hele wereld. Een deel van deze mensen heeft daarmee samenhangend hartfalen door verstijving van de hartspier. Die mensen leven zo'n 10 jaar korter dan gemiddeld, en nieuwe therapie zal hun leven verlengen en de kwaliteit ervan verbeteren.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? We verwachten dat een nieuwe therapie met de stoffen geranylgeranylaceton (GGA) en/of PF-9613 die we in dit project testen geschikt zal blijken voor het verbeteren van de vullingsfunctie van het hart bij diabetes. GGA is al een bestaand medicijn voor maagzweren, zodat het veel korter zal duren voordat dit medicijn bij een andere groep patiënten gebruikt kan worden. Bij bewijs voor een gunstige werking op het hart in ratten in onze studie, maar alleen dan, kunnen we het medicijn gaan testen in mensen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? 99 ratten
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? De te onderzoeken stoffen worden via een orale sonde toegediend. De opname van bloedsuiker zal worden bekeken in de ratten, waarvoor een prik in de staart nodig is voor afname van een druppel bloed. De tests voor hartfunctie zullen onder volledige verdoving worden uitgevoerd, waardoor de ratten er niets van merken. Tenslotte zullen we ook de werking van de nieren in de ratten onderzoeken omdat verstoorde werking van de nieren bijdraagt aan hartproblemen bij diabetes. Dat doen we door een deel van de ratten twee dagen alleen in een kooi te laten zitten en hun urine op te vangen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden aan het einde van de proef gedood om hun harten in detail te analyseren.

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 hart is een complex orgaan dat bestaat uit bloedvaten, hartspiercellen, zenuwen en vetweefsel. Op dit moment is het niet mogelijk om met gekweekte cellen de werking van het hart, en met name de vulling van het hart, goed na te bootsen en effecten van nieuwe therapie te voorspellen. Dat komt doordat het hart uit verschillende soorten cellen bestaat die elkaars werking beïnvloeden, maar ook doordat volwassen hartspiercellen erg moeilijk in kweek gehouden kunnen worden. Een bijkomend voordeel van een dierproef is dat de therapie die wij onderzoeken waarschijnlijk gunstige effecten heeft op de bloedvaten in het hart (de kransslagaderen) en het vet rondom het hart. Deze effecten zullen we ook kunnen onderzoeken met de hier voorgestelde experimenten.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden Ten eerste is voorafgaand aan de studie is een power-berekening uitgevoerd voor het detecteren van een effect van de gebruikte stoffen op

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

hartfunctie met een zo klein mogelijk aantal dierexperimenten. Ten tweede is in onze studie zijn go/no go beslissing gepland na uitvoering van ongeveer de helft van de experimenten (met 55 van de 99 dieren). Nadat de twee middelen op hun effect op hartwerking zijn getest, zal worden besloten welk middel verder onderzocht zal worden. Alleen effectieve middel(en) zullen nader worden onderzocht in het tweede deel van de studie.

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.

Deze rattenstam is een van de weinige modellen waarvan bewezen is dat het lijkt op mensen met een verstoorde vullingsfunctie van het hart. Andere modellen laten meestal wel indirecte aanwijzingen voor verstoorde hartfunctie zien maar geen afname in de hoeveelheid bloed die het hart uitpompt. Daarom is dit model het meest geschikt. De gebruikte technieken zijn zo gekozen dat ze een minimale hoeveelheid ongerief veroorzaken. Waar de experimentele techniek pijn kan veroorzaken wordt pijnstilling toegepast.

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

Wanneer dieren ernstige klachten krijgen tijdens de proeven, wat we niet verwachten, zullen we ze laten inslapen om onnodig ongerief te voorkomen. Alle andere handelingen worden uitgevoerd onder volledige verdoving (anesthesie) en pijnstilling (analgesie).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24 januari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee