Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016781

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuwe metabole targets voor diagnose en behandeling van hartfalen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hartfalen, Diabetes, Metabole ontregeling, Voeding & lifestyle, Diagnose & behandeling

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)

Als het hart niet langer in staat is om voldoende bloed door het lichaam te pompen is er sprake van hartfalen. Hartfalen is samen met kanker de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. Echter er is nog geen geschikte medicamenteuze behandeling voorhanden. De huidige behandelingen zijn hooguit gedeeltelijk beschermend en pakken het centrale probleem (een veranderd voedingsstofverbruik, zie hieronder) niet aan. Het ontstaan van hartfalen is nauw verbonden met adoptie van de Westerse levensstijl, met als risicofactoren: (1) hoge bloeddruk, (2) een vetrijk eetpatroon en (3) een combinatie van zuurstoftekort (ischemie) (door stolselvorming in kransslagaderen) en vorming van schadelijke reactieve zuurstofverbindingen (tijdens herstel bloedtoevoer), samen aangeduid als ischemie/reperfusie schade.
Als energiebron verbruikt het gezonde hart vooral glucose en vetzuren, en wel in gelijke mate. Dit noemen we de optimale voedingsstoffenbalans. Als

		het hart enerzijds teveel glucose of anderzijds teveel vetzuren verbruikt gedurende langere tijd, dan veroorzaakt dat hartfalen. Een vetrijk eetpatroon en ischemie/reperfusie-schade duwen het hart richting teveel vetzuur-verbruik, terwijl een hoge bloeddruk de voedingsstoffenbalans richting glucose doet omslaan. Metabole therapieën die gericht zijn op het herstellen van deze voedingsstoffenbalans in het falende hart, zouden dus wellicht hartfalen kunnen genezen. In dit onderzoeksvoorstel willen we allereerst in bestaande cellijnen (*in vitro*) op zoek gaan naar genen die als therapeutische doelwitten kunnen dienen. Dit zullen we doen door de cellen eerst farmacologisch en/of genetisch te manipuleren, en vervolgens te kijken naar de effecten op de voedingsstoffenbalans en specifieke genen. De manipulaties met de meest uitgesproken effecten en de meest belovende kandidaat-genen willen we vervolgens verder onderzoeken in hartspiercellen geïsoleerd uit ratten en relevante transgene muismodellen (*ex vivo*). De meest succesvolle kandidaat genen uit deze *ex vivo* selectie-ronde willen we *in vivo* testen op hun mogelijke beschermende werking tegen hartfunctieverlies in ratten/muizen-modellen met geïnduceerd hartfalen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: - Het ontrafelen van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de metabole veranderingen bij de verschillende pathologieën van hartfalen (vetrijk eetpatroon, hoge bloeddruk, ischemia/reperfusie). - Het identificeren van metabole mechanismen om gebruikt te worden als merkers voor vroege diagnose van hartfalen. - Ontwikkeling van metabole strategieën die de voedingsstoffenbalans normaliseren en daarmee leiden tot genezing van het falend hart. Maatschappelijk belang: - Terugdringen van hartfalen als hoofdoorzaak van sterfte in de Westerse wereld.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We gebruiken muizen en ratten van 4 weken en ouder. Gedurende vijf jaar wordt het proefdiergebruik geschat op: Ratten: maximaal 8498 Muizen: maximaal 10629 Voor de fok zijn maximaal 4320 muizen of ratten nodig. Naar schatting zullen dit maximaal 1080 (25%) ratten zijn en 3240 (75%) muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Terminaal: in geval van *ex vivo* experimenten in wildtype (controle) dieren. Licht ongerief: bij diermodellen van hartfalen, tijdens bloedafname (staartvene), tijdens het toedienen van teststoffen via injecties of tijdens beeldvorming of bij operatieve vernauwing van de aorta. Matig ongerief: bij operatief afbinden van een ader, of bij maximaal 2 nieuw ontwikkelde diermodellen. (Bij ontwikkeling van nieuwe diermodellen is de mate van ongerief vooraf moeilijk te voorspellen.) .
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Voor de wildtype (controle) ratten die gebruikt worden voor *ex vivo* experimenten zal het ongerief terminaal zijn. In principe is het ongerief voor alle overige dieren licht, met uitzondering van, de dieren waarbij operatief een ader wordt afgebonden (matig), of mogelijk bij een nieuw ontwikkeld diermodel (matig; in dit geval bij maximaal 2 diermodellen). Ratten: Terminaal (9%) Licht (73%) Matig (max. 18%) Muizen: Licht (88%) Matig (max. 12 %) Voor de muizen/rattenfok 91% geen ongerief en maximaal 9 % matig ongerief

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na het bereiken van de humane einddoelen van het onderzoek volgt euthanasie.

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.	Voor we met proefdieren gaan werken zullen we zo veel mogelijk testen in bestaande cellijnen. Er zijn geen proefdiervrije methoden beschikbaar voor het vaststellen van voedings-geïnduceerde en systemische effecten op het hart en voor het bestuderen van onderliggende biologische mechanismen. Studies in de mens zijn problematisch, aangezien we het ontwikkelingsproces van hartfalen vanaf een vroeg stadium willen volgen, terwijl patiënten pas in een later stadium gediagnostiseerd worden. Bovendien stuit dit op ethische bezwaren.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We streven er naar om zoveel mogelijk metingen in 1 proefdier te doen. Waar mogelijk gebruiken we historische controlegroepen. Voorafgaand aan de dierexperimenten zullen uitgebreide literatuurstudies en studies in bestaande cellijnen worden uitgevoerd. De trechteropzet (eerst testen uitvoeren *in vitro*, dan pas *ex vivo*, en dan pas *in vivo*) van dit project leidt tot een aanzienlijke vermindering van aantallen proefdieren.
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.	Muizen en ratten vertonen voldoende kritische fysiologische overeenkomsten met de mens zodat onderzoek naar metabole veranderingen geëxtrapoleerd kan worden naar de humane situatie. Daarnaast gebruiken we goed beschreven ratten/muizen-modellen waaraan binnen de internationale wetenschappelijke gemeenschap veelvuldig onderzoek gedaan wordt, zodat de bevindingen getoetst kunnen worden aan de literatuur.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden dagelijks verzorgd en gemonitord. Tijdens operaties wordt anesthesie gegeven. Toediening van pijnstilling wordt gegeven gedurende minimaal 2 dagen na operatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 januari 2017
Beoordeling achteraf	Nee

Andere opmerkingen	Nee