Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20173385

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Een betere behandeling van hartfalen bij hoge bloeddruk in de longslagader
1.2	Looptijd van het project	4 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hartfalen, pulmonale hypertensie, stresshormonen, zuurstofgebruik

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)

Patiënten met pulmonale hypertensie hebben een verhoogde bloeddruk in de longslagader. De ziekte kan (mede) veroorzaakt worden door genetische factoren, falen van de linkerhartkamer, roken of andere longaandoeningen, maar vaak is de oorzaak onbekend. Door de verhoogde bloeddruk in de longslagader, moet de rechterhartkamer harder werken om bloed door de longen te pompen. De hartspier past zich eerst aan de toegenomen belasting aan, maar gaat uiteindelijk falen. Waarom dit precies gebeurt, is niet duidelijk, en er is ook nog geen goede behandeling voor. Het doel van dit onderzoek is het verloop van de ziekte verbeteren, zodat hartfalen wordt voorkomen.

Een normaal hart gebruikt zuurstof om energie vrij te maken voor het pompen van bloed. Bij hartfalen wordt die zuurstof voor een deel gebruikt voor de afbraak van stresshormonen die door de hartspiercellen worden opgenomen. Bij de afbraak van stresshormonen komen stoffen vrij

		(waterstofperoxide en zuurstofradicalen) die de hartspiercellen beschadigen. De stresshormonen komen vrij als de pompfunctie van het hart moet toenemen. Bij hartfalen zijn de stresshormonen altijd verhoogd. Dit kan uiteindelijk leiden tot fatale schade aan de hartspier, omdat de stresshormonen bij hartfalen voortdurend worden afgebroken. Met het voorgestelde onderzoek willen we onderzoeken wat het effect is van stresshormonen op de efficiëntie van de hartspier bij pulmonale hypertensie.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit onderzoek is gericht op hartfalen van de rechterkamer ten gevolge van pulmonale hypertensie, maar de uitkomsten kunnen ook van belang zijn voor behandeling van andere vormen hartfalen van zowel de linker- als rechterhartkamer. Per jaar krijgen in Nederland krijgen ongeveer 26.500 mensen de diagnose hartfalen en sterven 7000 patiënten aan de gevolgen. Het aantal patiënten met hartfalen neemt snel toe door de vergrijzing en het succes van de behandeling van een acuut hartinfarct waardoor hartspierweefsel verloren gaat. Het wetenschappelijk belang van dit onderzoek is het vergroten van inzicht in de rol van stresshormonen bij de ontwikkeling van chronisch hartfalen. De afbraak van stresshormonen in hartspiercellen kan worden geremd met bestaande medicijnen. Deze medicijnen worden echter nog niet voor dit doel gebruikt. Als dit onderzoek laat zien dat het beter is voor het hart om de afbraak van stresshormonen te remmen, kan dit relatief snel in de klinische praktijk gebruikt worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 243 ratten.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Een groot deel van de dieren zal hartfalen ontwikkelen. Dit zorgt voor matig ongerief tijdens de ontwikkeling van hartfalen en ernstig ongerief (maximaal 3 dagen) bij de dieren tijdens hartfalen. Daarnaast wordt onder anesthesie een echo gemaakt van het hart, en wordt het hart onder anesthesie uitgeprepareerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Controlegroepen: maximaal 'licht': 32 ratten (~13%) Pulmonale hypertensie model: oplopend van matig naar 'ernstig' ('ernstig' voor maximaal 3 dagen): 211 ratten (~87%)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden onder anesthesie gedood door isolatie van het hart. Een deel van het hart wordt direct gebruikt voor metingen aan hartspierpreparaten. Het andere deel van het hart wordt later gebruikt voor verdere analyse (histologische en enzymatische karakterisering van het weefsel).

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije	De onderliggende processen bij hartfalen zijn ingewikkeld en worden niet alleen door het hart, maar ook door bijv. de longen, de nieren, het zenuwstelsel en het immuunsysteem bepaald. Dit is niet na te bootsen in gekweekte cellen. Om erachter te komen hoeveel zuurstof het hart gebruikt voor de afbraak

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	van stresshormonen en wat de gevolgen daarvan zijn, is het belangrijk dat we nauwkeurig het zuurstofverbruik van een stukje hartspier kunnen meten en tegelijk kunnen meten hoeveel arbeid de spier levert. Dit kan alleen als we het hart isoleren.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Soms kunnen twee hartspierpreparaten van één rat worden gebruikt voor de metingen. Daardoor kunnen we een test doen op de ene spier en die vergelijken met een andere spier van hetzelfde dier. Daarnaast wordt het overige weefsel van een dier bewaard en gebruikt voor zoveel mogelijk andere analyses zoals metingen van enzymactiviteiten. Door eerst de effecten te bekijken meteen na het remmen van de afbraak van stresshormonen in een meetopstelling krijgen we een maat van het belang hiervan. Alleen als uit deze experimenten blijkt dat remming van de afbraak van stresshormonen zinvol kan zijn, zullen we dieren met hartfalen op langere termijn onderzoeken. Eerst in een kleine groep die vergelijkbaar is met de acute experimenten, en als dit het gewenste resultaat oplevert, vervolgens in een grotere groep in een ander proefdiermodel van pulmonale hypertensie.
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.	Er is veel ervaring met ratten in het onderzoek naar hartfalen en de kennis over dit model voor pulmonale hypertensie is uitgebreid. De hartspiercellen van de rat lijken op die van de mens, meer dan bijvoorbeeld hartspiercellen van de muis. Ook het wetenschappelijk onderzoek naar stresshormonen wordt voornamelijk uitgevoerd bij ratten.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De ratten worden per paar gehuisvest, en dagelijks gecontroleerd en gewogen. Als de dieren te veel afvallen of anderszins lijden, zullen de humane eindpunten worden toegepast en worden de dieren gedood. De echo en het doden vinden plaats onder volledige anesthesie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	27 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee