Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20209664

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Veranderingen in stofwisseling in hart en spierweefsel tijdens inactiviteit en ontsteking
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Stofwisseling, spier, hart, ontsteking, inactiviteit

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)

Fysieke inactiviteit van patiënten die opgenomen worden in het ziekenhuis is een belangrijke risicofactor voor een afname van fysiek functioneren en een lagere spiermassa na ziekenhuisontslag. Voorgaande studies hebben aangetoond dat bedrust van enkele dagen gepaard gaat met een afname in spiermassa, aanpassingen in de stofwisseling in de spier, waarbij tevens binnen een week de eerste tekenen van suikerziekte optreedt. Ook de hartspier wordt bij inactiviteit minder efficiënt en elastisch. Het is duidelijk dat suikerziekte en verlaging van fysiek functioneren, bij deze toch al kwetsbare patiënten moet worden vermeden. Ziekenhuispatiënten leiden vaak niet alleen aan inactiviteit, maar de ziekenhuisopname gaat dikwijls gepaard met bloedvergiftiging en ontstekingen. Bloedvergiftiging kan optreden na chirurgische ingrepen, of bacteriële infecties, en leidt ook tot een verminderde

		spierkracht en een veranderd stofwisseling. Juist deze patiënten zijn het meest kwetsbaar voor een afname in spiermassa en complicerende factoren. Een van deze complicerende factoren is dat vitale organen, zoals het hart, ook aangetast worden, waardoor patiënten dreigen te overlijden aan een hartstilstand. Wat de onderliggende oorzaak van deze aanpassingen is momenteel echter onbekend. De doelstelling van dit onderzoek is om de processen in de spier die ten grondslag liggen aan de veranderingen in spierfunctie na inactiviteit beter te begrijpen. In dit project bestuderen we wat het effect is van fysieke inactiviteit, in combinatie met bloedvergiftiging op het functioneren van de skelet- en hartspier. De algemene hypothese van dit onderzoek is dat inactiviteit, in combinatie met bloedvergiftiging leiden tot een veranderd stofwisseling in de (hart)spier wat ten grondslag ligt aan de veranderingen in uithoudingsvermogen en verlies in spiermassa.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het wetenschappelijk belang is het vergroten van de fundamentele kennis over de rol van energieproductie in het lichaam bij inactiviteit en ontsteking, en welke moleculaire processen hierbij veranderen. Dit doen wij door een diermodel op te zetten en de effecten van fysieke inactiviteit en bloedvergiftiging te onderzoeken. Wij verwachten dat voedingsinterventies alsmede nieuwe medicijnen die de energieproductie verbeteren, om zo de spieratrofie en verminderde hartfunctie te kunnen voorkomen. Het maatschappelijk belang is om de spier- en hartfunctie van bedlegerige patiënten te verbeteren, en de bijdrage van ontstekingen en bloedvergiftiging in kaart te brengen. Daarnaast testen we nieuwe voedingssupplementen en medicijnen die de stofwisseling verbeteren of beschermen, om te zien of dit ook de werking van de skeletspier en het hart verbeteren, en/of de verslechtering hierin zullen uitstellen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Totaal maximaal aantal: 2740 muizen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om inactiviteit in een diermodel te kunnen nabootsen, krijgen de dieren een tuigje waarmee de bewegingsvrijheid wordt ingeperkt. Daarnaast worden de dieren ingespoten met stoffen die een bloedvergiftiging nabootst. Daarnaast is het onvermijdbaar dat bij de dieren ook ongerief, zoals verminderde eetlust, verlaagd lichaamsgewicht, en algehele lusteloosheid ontstaat. Het cumulatieve ongerief is bij 50% van de dieren maximaal matig, bij 50% maximaal ernstig.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het cumulatieve ongerief is bij 50% van de dieren maximaal matig, en bij 50% maximaal ernstig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na afloop van de experimenten gedood, waarna weefsel wordt gebruikt voor onderzoek.

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 effect van inactiviteit en de rol van stofwisseling in de skeletspier en het hart kan, met de huidige kennis, echter enkel bestudeerd worden in het (levende) lichaam. Een direct gebruik van nieuwe en onbekende geneesmiddelen voor het verbeteren van de hartfunctie in een humane toepassing is wettelijk niet toegestaan (onder andere vanwege toxiciteitrisico's), waardoor proefdieren noodzakelijk zijn. Een deel van werk voorafgaand aan deze aanvraag is in celkweken onderzocht. Voedingsinterventies kunnen alleen onderzocht worden in kwetsbare mensen op de intensive care als er duidelijke aanwijzingen uit dierexperimenten zijn.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal dieren wordt in deze studie zo beperkt mogelijk gehouden door optimaal gebruik te maken van niet-invasieve beeldvorming: deze experimenten zijn in principe niet-terminaal, waardoor het mogelijk en gemakkelijk is om eenzelfde proefdier meerdere keren te scannen, in verschillende omstandigheden. De verbeterde vergelijking die hieruit volgt, en de verbeterde statistische kracht, zorgt voor een klein aantal dieren per studiegroep. Ook door middel van een statische analyse en gefaseerde opzet wordt gewaarborgd dat het optimale aantal dieren wordt gebruikt.
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 zijn een veelgebruikt model binnen hart en skeletspier-studies, en er zijn goed omschreven modellen voor diverse soorten hart- en spierziekten. Onze studie kan daardoor verder werken op bestaande modellen. We hebben veel ervaring met deze technieken en dit diermodel.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle dieren worden continu gemonitord op een aantal belangrijke kenmerken, waaronder welzijn, om het ongerief bij de dieren zoveel mogelijk te kunnen beperken. Er zijn duidelijke criteria opgesteld waarbinnen de studie plaatsvindt. Handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel. Bij de operaties wordt anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	4 augustus 2020
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee