



## Niet-technische samenvatting 20198830

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Studie naar de oorzaken van hartklepziekte
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hartklepziekte, hartklep remodelering, kleppen verkalking

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	Hartklepziekte is een veel voorkomende aandoening dat voorkomt in 2-6% van de bevolking. De aangedane klep kan niet goed openen of sluiten, waardoor het hart harder moet werken, wat kan leiden tot hartfalen. De aorta- en mitraalklep zijn de meest aangedane kleppen, waarbij de aortaklep veelal verkalkt is, terwijl de mitraalklep zijn stevigheid verliest. Op dit moment zijn er geen efficiënte behandelingen en worden zieke kleppen vervangen door kunstkleppen. Dit leidt echter veelal tot complicaties en kan tot gevolg hebben dat heroperaties nodig zijn. Het begrijpen van de oorzaken van hartklepziekte is essentieel om nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen die het zieke proces kunnen remmen en de klep herstellen. In dit project gebruiken we een uniek systeem waarmee we muizenharten kunnen kweken buiten het lichaam.
---	---

Hierdoor kunnen er condities getest worden die in de muis zelf niet mogelijk zijn of waarvan de muis hinder van zou ondervinden. We gaan onderzoeken hoe hartklepziekte ontstaat zodat we een eerste stap kunnen zetten in het realiseren van effectieve behandelmethodes tegen hartklepziekte.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Met experimenten op dieren bestuderen we de verschillende processen die betrokken zijn bij totstandkoming van hartklepziekte. Hierbij zoeken we naar aangrijpingspunten die we kunnen gebruiken om die processen zo te veranderen dat de ontwikkeling van hartklepziekte stopt. Op basis hiervan zullen we nieuwe therapieën ontwikkelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen voor dit project maximaal 7965 muizen gebruiken.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het overgrote deel van de dieren zal vlak voor het uitnemen van het hartje een injectie krijgen met stoffen om bloedstolling tegen te gaan waarvan verwacht wordt dat ze daar licht ongerief van zullen vinden. Een aantal muizen zal hartklepziekte ontwikkelen, dat mogelijk licht of matig ongerief zou kunnen geven.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Volwassen muizen worden gedood voor de isolatie van de hartjes. Het ongerief is hierbij licht. Zwangere vrouwtjes muizen worden gedood voor de isolatie van embryo's. het ongerief hierbij is licht. Er worden muizen gebruikt met veranderingen in hun DNA waarvan we verwachten dat deze hartklepziekte veroorzaken. Er is een kleine kans dat deze muizen matig ongerief hiervan ondervinden, omdat we van tevoren niet geheel kunnen inzien wat het effect van deze DNA veranderingen zal zijn. We zullen deze muizen intensief monitoren en onze fokstrategie aanpassen wanneer nodig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen zullen worden gedood waarna embryo's, harten en/of andere organen worden verzameld voor analyse.

## 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.

De natuurlijk omgeving van de kleppen heeft grote invloed op de processen die plaatsvinden in de hartkleppen. Om te kunnen onderzoeken hoe veranderingen in die processen leiden tot hartklepziekte is het noodzakelijk dat de kleppen intact blijven en hun 3D configuratie behouden. De hartkleppen van muizen worden daarom gekweekt terwijl ze in hun natuurlijk positie in het hart bevinden. Dit model maakt het ook mogelijk om condities te testen die in de muis zelf niet mogelijk zijn of anders zouden leiden tot veel ongerief.

4.2 **Vermindering**

De hier beschreven aantallen zijn maxima. In elke fase van het project zal bekeken worden of het aantal muizen dat gebruikt wordt omlaag kan. Mocht

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

uit de eerste experimenten of nieuwe literatuur blijken dat een bepaald proces weinig tot geen invloed heeft op de ontwikkeling van hartklepziekte dan zullen verdere experimenten aangaande dit proces vervallen. Het aantal muizen per experiment is gebaseerd op de variatie die gezien is in pilot experimenten. Mocht blijken dat bij bepaalde experimenten dit aantal niet nodig is, zal het aantal muizen voor dat experiment verminderd worden.

#### 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.

We maken gebruik van muizen omdat er genetisch gemanipuleerde muizen beschikbaar zijn, waardoor we veel beter de processen in de hartklep zichtbaar kunnen maken en eiwitten kunnen uitschakelen waardoor de rol van deze eiwitten in hartklepziekte onderzocht kan worden. Tevens hebben we een ex vivo model om muizenhartjes buiten het lichaam in kweek te houden, waardoor condities kunnen worden getest zonder dat het belastend is voor de muizen.

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 gecontroleerd op het welzijn. De behandelingen zullen alleen uitgevoerd worden door ervaren onderzoekers. Bij de operaties zullen we verdoving en pijnstilling geven.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-01-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-