



Niet-technische samenvatting 20198165

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismes van verminderde hartspierfunctie bij erfelijke en verworven hartziekten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hartspiercel, hartdysfunctie, erfelijke hartziekte, verminderde nierfunctie

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)	<p>Een goed werkend hart is noodzakelijk voor het dagelijks leven: problemen in de hartspier kunnen leiden tot verslechtering van de kwaliteit van leven en een vroegtijdige dood. Verminderde hartspierfunctie kan zowel erfelijk als verworven zijn.</p> <p>Wanneer een ziekte erfelijk is, zitten er vanaf de geboorte al fouten in het DNA (mutatie), waardoor er zieke hartspiercellen worden aangemaakt. Een voorbeeld van een erfelijke hartspierziekte is hypertrofe cardiomyopathie (HCM). Dit betekent letterlijk hartspierziekte (cardiomyopathie) door overmatige groei (hypertrofie). Maar de ziekte bestaat niet alleen uit vergroting van het hart, maar ook uit slechte ontspanning van hart. Dit heeft tot gevolg dat het hart niet meer goed kan vullen. Als het hart niet goed vult is er minder bloed beschikbaar om uit te pompen. Ondanks dat wij weten dat</p>
---	---

fouten in het erfelijk materiaal deze ziekte veroorzaakt, begrijpen wij niet goed waarom deze harten slecht ontspannen. Dit gebrek aan kennis maakt het onmogelijk om therapieën te ontwerpen die de ziekte tegen kunnen gaan.

Maar een slecht werkend hart kan ook komen doordat er iets anders in het lichaam fout gaat. Dit zien wij bijvoorbeeld bij mensen met een verslechterde nierfunctie. Slecht werkende nieren hebben vermindering van de pompfunctie van het hart tot gevolg. Sterker nog, mensen met chronische nierschade

(~1,7 miljoen mensen in Nederland, bron: Nierstichting) overlijden vaker aan hartziekten dan aan de nierproblemen zelf. Het mechanisme waardoor verminderde nierfunctie leidt tot hartproblemen is onbekend. Er zijn nog geen specifieke therapieën die gericht zijn om deze problematiek aan te pakken.

Het hoofddoel van het project is om een beter inzicht te krijgen in de processen die contractie en relaxatieproblemen geven in hartziekten en om stoffen te vinden die dit kunnen verbeteren.

Binnen deze doelstelling willen wij de volgende vragen beantwoorden:

1: Welke processen zijn verantwoordelijk voor contractie- en relaxatieproblemen van hartspiercellen in HCM en bij verminderde nierfunctie?

2: Welke medicijnen kunnen de verslechterde contractie of relaxatie van hartspiercellen tegen gaan?

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

Wij verwachten nieuw inzichten te krijgen in de mechanismes die verminderde hartfunctie veroorzaken in erfelijke en verworven hartziekte. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij mogelijke therapieën te komen.

Hypertrofe cardiomyopathie is een frequent voorkomende erfelijke hartziekte (~85,000 mensen in Nederland) en bij jong volwassenen en sporters is deze aangeboren ziekte de meest voorkomende oorzaak van plotselinge hartdood. In Nederland lopen 1,7 miljoen mensen rond met chronische nierschade. Deze mensen hebben een veel grotere kans om hartziekten te krijgen en overlijden vaker aan de hartproblemen dan aan de nierschade zelf. Gezien de ernst van deze ziektes en het aantal patiënten dat hiermee te maken heeft vinden wij het gebruik van proefdieren om een oplossing te vinden voor deze ziektes verantwoord.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen: maximaal 160
Ratten: maximaal 184

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

De dieren kunnen negatieve gevolgen ondervinden van transport, injecteren van anti-stolling en doden onder anesthesie.

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

Alle dieren (100%) ondervinden maximaal licht ongerief.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Na het doden van de dieren wordt het hart gebruikt om hartspiercellen uit te isoleren voor verdere analyses.

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.
- Vervanging** Voor het vaststellen van een ziektemechanisme dat gebaseerd is op veranderingen op orgaanniveau is (nog) geen proefdiervrije methode beschikbaar. Omdat wij kijken naar veranderingen in hartspiercelfunctie en volwassen samentrekkende hartspiercellen niet gekweekt kunnen worden, moeten wij proefdieren gebruiken om deze cellen te kunnen bestuderen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Vermindering**
Er wordt gestreefd naar een optimaal 'gebruik' van het proefdier middels het uitvoeren van zo veel mogelijk analyses in één dier, zodat er minder dieren nodig zullen zijn. Wij zullen moleculaire analyses uitvoeren op de cellen waarin wij functionele metingen hebben gedaan, zodat hiervoor niet extra dieren nodig zijn. Wanneer blijkt dat verminderde nierfunctie niet leidt tot verminderde contractie en relaxatie van hartspiercellen, dan zullen verder ook geen stoffen meer testen in dit model. Door de ontwikkeling van een nieuw apparaat dat op grotere schaal hartspiercelfunctie kan meten wordt er voor gezorgd dat er meer metingen gedaan kunnen worden op de cellen geïsoleerd uit één hart, zodat minder dieren nodig zijn.
- 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.
- Verfijning** De hartspiercelisolaties worden uitgevoerd door personen met zeer veel ervaring, zodat ongerief en uitval van dieren zoveel mogelijk beperkt wordt. Gezamenlijke huisvesting en kooiverrijking zullen worden toegepast. Als er nieuwe ontwikkelingen zijn die ongerief verder beperken dan zullen wij die toepassen na overleg met de IvD. Erfelijke hartziekte wordt veroorzaakt door fouten in het DNA. Om dit na te bootsen in een proefdier is genetische modificatie nodig. Muizen worden veel toegepast om erfelijke hartziekte te bestuderen door middel van het introduceren van een mutatie in het DNA. Een muismodel van erfelijke hartziekte is beschikbaar op onze afdeling. Voor het bestuderen van de effecten van verminderde nierfunctie op hartspiercellen hoeven wij geen genetisch gemodificeerde dieren gebruiken. Wij kiezen hier voor ratten omdat wij uit ervaring weten dat geïsoleerde hartspiercellen van ratten stabiel zijn dan die van muizen. Dit maakt het mogelijk om deze cellen langer bloot te stellen aan bloed van patiënten met verminderde nierfunctie.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het ongerief van de dieren zoveel mogelijk te beperken. De dieren zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden om onnodig lijden te voorkomen. Als er pijn verwacht wordt, wordt dit bestreden met pijnstillers. Het doden van volwassen dieren vindt plaats onder volledige anesthesie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	04-02-2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	-