



## Aanvulling Niet-technische samenvatting

### Beoordeling achteraf 20185325-BA

1.1	Titel van het project	<b>1 Algemene gegevens</b> Onderzoek naar aangeboren en verworven hartafwijkingen en de gevolgen daarvan.
		<b>2 Gebruik dieren</b>
2.1	Welke diersoorten zijn gebruikt?	Muis ( <i>Mus musculus</i> )
2.2	Hoeveel dieren zijn gebruikt?	Er waren 11553 muizen voor experimenten aangevraagd. Er zijn in het project 742 muizen gebruikt. Enerzijds hebben wij een deel van de experimenten niet uitgevoerd, anderzijds hebben wij het aantal dieren kunnen reduceren door meer diagnostische testen per experiment (volwassen muis en embryo's) uit te voeren.
2.3	Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	Percentage ongerief tijdens de experimenten: Terminaal: 15%; licht 58%; matig 24%; ernstig 4%; 26 muizen hebben door het hartinfarct een ernstig ongerief ontwikkeld. De muizen werden 2x daags gecontroleerd op hun welzijn. Bij het constateren van ernstig ongerief werd het diertje direct gedood. Weefsels werden wel gebruikt voor het onderzoek. Vooraf hadden we berekend dat 27% van de muizen met een hartinfarct ernstig ongerief konden ondervinden.
		<b>3 Opbrengsten</b>
3.1	Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	Eén tot twee procent van de bevolking heeft een afwijkende hartklep bij de geboorte. Deze individuen hebben later een verhoogde kans op het ontwikkelen van een verwijde aorta die spontaan kan gaan scheuren met veelal de dood tot gevolg als er niet acuut chirurgisch ingegrepen wordt. Tot voor kort werd aangenomen dat dit kwam door een jarenlange verstoorde bloedstroom in de aorta door de afwijkende, vernauwde klep. Ons onderzoek toont aan dat de bouw van de aorta tijdens het begin van de zwangerschap al afwijkend is. Naast de verstoorde bloedstroom moeten we nu ook rekening houden met genetische context van de patiënt. Tevens hebben wij een belangrijke rol kunnen aantonen voor de buitenste laag cellen (epicard) rondom de hartspiercellen. Direct na een hartinfarct worden deze cellen geactiveerd en stimuleren de uitgroei van zenuwen rondom het infarctgebied. Er is hierin tevens een verschil tussen mannen en vrouwen gevonden. Deze zenuwen hebben wel andere eigenschappen dan in een gezonde situatie. Dit is belangrijke kennis voor de behandeling van hartritmestoornissen die na het infarct kunnen optreden.

De resultaten zijn in vooraanstaande wetenschappelijk tijdschriften en proefschriften gepubliceerd.

- 4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?
- 4 Nieuwe inzichten**
- De vraagstellingen konden alleen met behulp van proefdieren uitgevoerd worden. Er zijn voor het bestuderen van de embryonale ontwikkeling en het hartinfarct geen alternatieve experimenten mogelijk. Op dit moment kunnen celweek technieken zoals organ-on-chip, waarbij mini orgaantjes gemaakt worden vanuit embryonale stamcellen, alleen deelprocessen nabootsen, maar geen totale ontwikkeling van het hart of een hartinfarct waarin vele celsoorten, het omringende weefsel, zenuwen en het bloed een zeer belangrijke rol spelen.
- Er is geen goede test beschikbaar voor muizen om een vroege zwangerschap aan te tonen. Vanaf 12 dagen zwangerschap is dit vaak visueel maar niet betrouwbaar mogelijk. Wij hebben het gewicht van vrouwtjes muizen na de copulatie structureel bijgehouden. Vanaf dag 8 kunnen we nu met grote zekerheid bepalen of een muis zwanger is. Dit voorkomt onnodig doden van de dieren en evt. toedienen van injecties of bloedafnames bij zeer vroege zwangerschappen. We zijn voornemens deze verfijning in embryonaal onderzoek in 2024/25 in een internationaal tijdschrift te publiceren.

Publicatie datum

**5 In te vullen door CCD**

8-7-2024

Andere opmerkingen

Dit betreft een beoordeling achteraf.