



Dierproeven verantwoord

Vierde publieksjaarverslag over dierproeven bij het Erasmus MC

THEMA: VEROUDERING
EN CHRONISCHE ZIEKTEN



INHOUD

Dierproeven verantwoord	7
Even voorstellen: het Erasmus MC	9
Onderzoek naar veroudering en chronische ziekten bij het Erasmus MC	10
Zo doen we onderzoek	14
Zeldzame genetische aandoening wordt model voor vergrijzing	17
Aanpak van hoge bloeddruk	23
Hartfalen: voorkomen en genezen	27
Elk leven telt	31
De cijfers uitgelicht	32
Open en eerlijk	36
Dierproeven gaan iedereen aan	38



DIERPROEVEN VERANTWOORD

Het gebruik van proefdieren schept een ethisch dilemma dat iedereen aangaat. Er wordt altijd gestreefd naar verbetering van de gezondheid van de mens, niet alleen door het ontwikkelen van steeds betere behandelmethoden, maar ook door verbetering van diagnostiek en door het beter voorkomen van ziekten. Dierproeven waren onmisbaar voor de medische vooruitgang in het verleden en zijn dat nog steeds in de toekomst die we kunnen overzien. Daarom is er strenge wetgeving die het onderzoek mogelijk maakt, maar alleen onder strikte voorwaarden. Het ethische probleem raakt iedereen, we voelen ons betrokken bij lief en leed van mens en dier en streven naar gezondheid en veiligheid. Het dilemma ligt niet alleen bij de onderzoeksinstellingen zoals het Erasmus MC maar eigenlijk bij iedereen. Het Erasmus MC is al lange tijd open over dierproeven. Dit boekje is het vierde in een reeks waarin het onderzoek, en vooral het gebruik van proefdieren, nader wordt toegelicht. We hebben er voor gekozen om in de loop van vijf jaar, in een serie van vijf boekjes, een compleet beeld te schetsen van het gebruik van proefdieren in het Erasmus MC. Het eerste boekje, met als thema's hersenonderzoek en onderwijs, is zeer goed ontvangen en heeft ook aandacht gekregen in de media. Het tweede boekje behandelde immunologie en infectieziekten en het derde het kankeronderzoek. Dit jaar is de beurt aan veroudering en chronische ziekten. De chronische ziekten die hun oorzaak vinden in een reactie van het afweersysteem tegen lichaams-eigen componenten zijn besproken bij immunologie. Andere chronische ziekten hebben te maken met veroudering van weefsels en organen en die komen hier aan bod.

Martje Fentener van Vlissingen,
directeur Erasmus Dierexperimenteel Centrum



EVEN VOORSTELLEN: HET ERASMUS MC

De hoofdtaak van het Erasmus MC is het bevorderen van de gezondheid en de kwaliteit van leven. Dat doen we op drie manieren: we behandelen patiënten, leiden zorgverleners op en doen wetenschappelijk onderzoek. Voor dat onderzoek wordt een scala aan methoden gebruikt, van sociaal wetenschappelijk onderzoek tot experimentele onderzoeken.

Het Erasmus MC is het grootste universitaire medisch centrum van Nederland en heeft alle medische specialismen in huis. We bieden topzorg, van spoedeisende hulp in het centrum van Rotterdam tot zeer gespecialiseerde zorg aan patiënten die worden doorverwezen vanuit andere ziekenhuizen. Het onderzoek met mensen vindt plaats met gezonde vrijwilligers en patiënten. Zo worden grote groepen jonge en oude Rotterdammers jarenlang gevolgd om meer te weten te komen over hun levensloop en gezondheid. Onderzoek met patiënten kan experimenteel zijn (nieuwe behandelmethoden) of observationeel (het nader analyseren van ziektegegevens en materiaal zoals bloed of uitgenomen weefsels). Uit die analyses komen vraagstellingen voor het experimenteel onderzoek.

Aantrekkingskracht

Een groot deel van het onderzoek in het Erasmus MC is klinisch onderzoek waarbij patiënten en vrijwilligers zijn betrokken. Maar ook het experimenteel biomedisch onderzoek is vooraanstaand in Nederland en de wereld. Door deze positie hebben we een grote aantrekkingskracht op jonge professionals uit de zorg, maar ook op talentvolle onderzoekers.

Maatschappelijke impact

Medische vooruitgang: het is belangrijk dat de nieuwe medische inzichten die we krijgen uit het onderzoek zo snel mogelijk terecht komen bij de burgers of patiënten. We doen er dan ook alles aan om in samenwerking met anderen de nieuwe kennis zo snel mogelijk maatschappelijk beschikbaar te maken. Dat noemen we kennisvalorisatie.

Maatschappelijke rol: het Erasmus MC staat midden in de samenleving en heeft de maatschappelijke taak om de gezondheidszorg verder te ontwikkelen. Daarbij staan de hoofd-taken patiëntenzorg, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek centraal. We leggen maatschappelijke verantwoording af over de invulling van deze hoofd-taken en zijn daarbij open en eerlijk, ook over dierproeven. ■

ONDERZOEK NAAR VEROUDERING EN CHRONISCHE ZIEKTEN BIJ HET ERASMUS MC

“Bijna iedereen wil oud worden maar niet oud zijn” is een veelgehoorde uitdrukking. Ouderdom is ook geen chronische ziekte. Chronische ziekten komen voor bij mensen van alle leeftijden. Chronische ziekten gaan niet vanzelf weg! Gezond leven en gezond ouder worden is van groot belang voor de kwaliteit van leven van mensen maar ook een maatschappelijke uitdaging.

Op allerlei manieren wordt gestreefd naar zelfstandigheid, maatschappelijke participatie en zelfredzaamheid van mensen, ook zij die getroffen worden door een chronische ziekte of een hoge leeftijd bereiken. Voor het beter voorkomen en managen van chronische ziekten en gebreken is nog lang niet alle kennis voorhanden. Veel chronische ziekten zijn wel te behandelen maar niet te genezen, genezende behandelingen zijn dan toekomstmuziek en alleen bereikbaar door wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoek richt zich dan ook op levensstijl en innovatieve behandelingen. Veel levensstijl factoren zijn wel bekend als een risicofactor om bepaalde ziekten te krijgen maar hoe dat werkt is veel minder duidelijk.

Veel risico's worden al vroeg in het leven klaargezet (bijvoorbeeld het inregelen van de stofwisseling in de vroege jeugd) maar hoe daar preventief gebruik van kan worden gemaakt is grotendeels onbekend. Verbeterde preventie, van jongs af aan, moet op den duur een gezondere bevolking kunnen opleveren. Intussen ziet de gezondheidszorg zich geplaatst voor de immense taak om mensen maatschappelijk actief en betrokken te houden ondanks hun beperkingen m.b.t. hun gezondheid. ■



Volgens het Nationaal Kompas Volksgezondheid zijn er in Nederland 5,3 miljoen mensen met een chronische ziekte (dus krap een derde van de bevolking). Van de senioren (65+) heeft 70% een chronische ziekte en de meerderheid daarvan heeft meer dan één chronische ziekte.

ZICHTBAAR BETER

De Nederlandse gezondheidszorg verandert in een rap tempo. Steeds meer ziektes zijn te behandelen, en dankzij allerlei screeningsonderzoeken worden aandoeningen vaker in een vroeg stadium ontdekt. Dat zorgt ervoor dat mensen minder snel overlijden, en meer mensen chronisch ziek zijn. Er is daarnaast sprake van een dubbele vergrijzing: het percentage ouderen in de totale bevolking neemt toe én mensen bereiken een steeds hogere leeftijd. We signaleren ook dat de comorbiditeit stijgt: patiënten hebben steeds vaker meer aandoeningen tegelijkertijd. Behandelingen zijn vaak complexer en meer op maat gesneden. Dit alles zorgt voor een stijgende en veranderende zorgvraag.

Uit Koers '18 Erasmus MC

Mensen

Bij het Erasmus MC wordt veel onderzoek gedaan aan patiënten en aan gezonde vrijwilligers.

Door bevolkingsstudies (zoals het medisch volgen van jonge en oude Rotterdammers) verkrijgen we veel informatie over het voorkomen van ziekten en de voorgeschiedenis ervan. Onderzoek aan patiënten en materialen van patiënten geeft inzicht over de aard en ontwikkeling van ziekten, over het effect van

bestaande behandelingen, de werkzaamheid van experimentele behandelingen, en nog veel meer. Er worden veel studies uitgevoerd over de winst die te behalen valt met vroege diagnostiek, zoals diagnostische screenings bij mensen met een verhoogd risico of zelfs alle mensen van een bepaalde leeftijd of geslacht.



De ideeën en inzichten die hieruit voortkomen moeten worden getoetst, bij grote aantallen mensen (epidemiologisch) en experimenteel, in het laboratorium en bij proefdieren.

De mogelijkheden om ziekten in het laboratorium te onderzoeken zijn in de laatste decennia spectaculair toegenomen. Dit betekent dat proeven met dieren heel gericht in een later stadium van het onderzoek aan de orde komen. Echter, levende dieren blijven nodig omdat alleen dan de ontwikkeling van de ziekte vanaf het vroegste stadium bestudeerd kan worden in een organisme als geheel. Ook de bestudering van

verschillende ziekten in combinatie kan eigenlijk alleen goed plaatsvinden bij dieren. Daarbij worden moleculaire en beeldvormende technieken toegepast waardoor er veel meer informatie per gebruikt dier beschikbaar komt en minder dieren gebruikt worden. Er zijn optische technieken (de detectie van lichtgevende moleculaire labels in het levende dier) of technieken die gebruik maken van andere signalen, zoals ultrasound, radioactieve labels, röntgen / CT of MRI. Ook zijn allerlei veranderingen in de tijd te volgen door de analyse van bijvoorbeeld bloedmonsters die op welgekozen momenten afgenomen worden. Daarbij worden methoden gebruikt die ook in de geneeskunde worden ingezet, en het scheelt enorm in de aantallen dieren als er niet voor elk tijdpoint een ander dier nodig is. Deze ontwikkelingen geven dus vermindering en verfijning van het proefdiergebruik.

Gemodificeerd

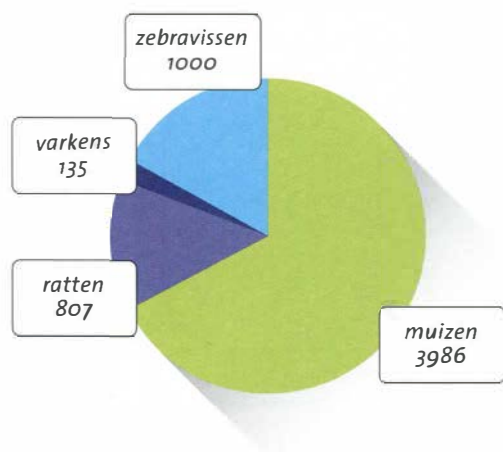
Er zijn verschillende benaderingen bij het onderzoek met dieren. Grotere diersoorten zoals varkens worden gebruikt voor het ontwikkelen en testen van medische technieken die afhankelijk zijn van de grootte van het dier. Het inbrengen van patiëntencatheters in de grote bloedvaten, bijvoorbeeld, wordt bij kleine dieren begrensd door de beschikbare ruimte. Het induceren van ziektebeelden bij dergelijke dieren staat daarom vaak in dienst van het ontwikkelen van nieuwe geneeskunde.

Om het onderzoek juist bij kleine proefdieren te kunnen uitvoeren zijn onderzoeksmethoden ontwikkeld die met kleine hoeveelheden onderzoeksmateriaal kunnen volstaan. De hoeveelheid bloed die je per keer van een muis kan afnemen, bijvoorbeeld, vereist dat het laboratoriumonder-

zoek met heel weinig materiaal uitvoerbaar is. Voor het onderzoek naar veroudering en chronische ziekten zijn genetisch gemodificeerde muizen onmisbaar. Deze worden gebruikt omdat er door het aanbrengen van veranderingen in het DNA ziekten kunnen worden gesimuleerd. Dergelijke muismodellen zijn in de loop van het afgelopen decennium sterk verfijnd waardoor de fokdieren geen last hebben van de mutatie, maar alleen die nakomelingen die speciaal voor

de proef gefokt of behandeld worden. Omdat een muis ten opzichte van de mens snel en kort leeft (de dieren planten zich snel voort en worden maximaal enkele jaren oud) kan de gehele levensloop binnen een onderzoeksproject bestudeerd worden. Ook het ontstaan en het verloop van ziekte kan bij een muis in relatief korte tijd worden onderzocht hetgeen gunstig is voor de voortgang en de efficiëntie van het onderzoek en het beschikbaar komen van de resultaten. ■

Aantallen per diersoort
Totaal 5928



DIERPROEVEN 2012

Bij het onderzoek naar veroudering en naar chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, stofwisselingsziekten en hersenziekten werden 5.928 (van in totaal 43.121) dieren gebruikt. Het ongerief van de betrokken dieren was 55% t.m. gering / matig, 37% matig, 7% matig / ernstig en 1% ernstig. Matig ongerief hangt samen met de gebruikte techniek (een operatie, herhaalde beeldvorming onder narcose of bestraling). Een hogere mate van ongerief is het gevolg van tumorontwikkeling, complicaties of van een ontwikkelend ziektebeeld. In die gevallen grijpen we altijd in en wordt een dier geëuthanaseerd.

ZO DOEN WE ONDERZOEK

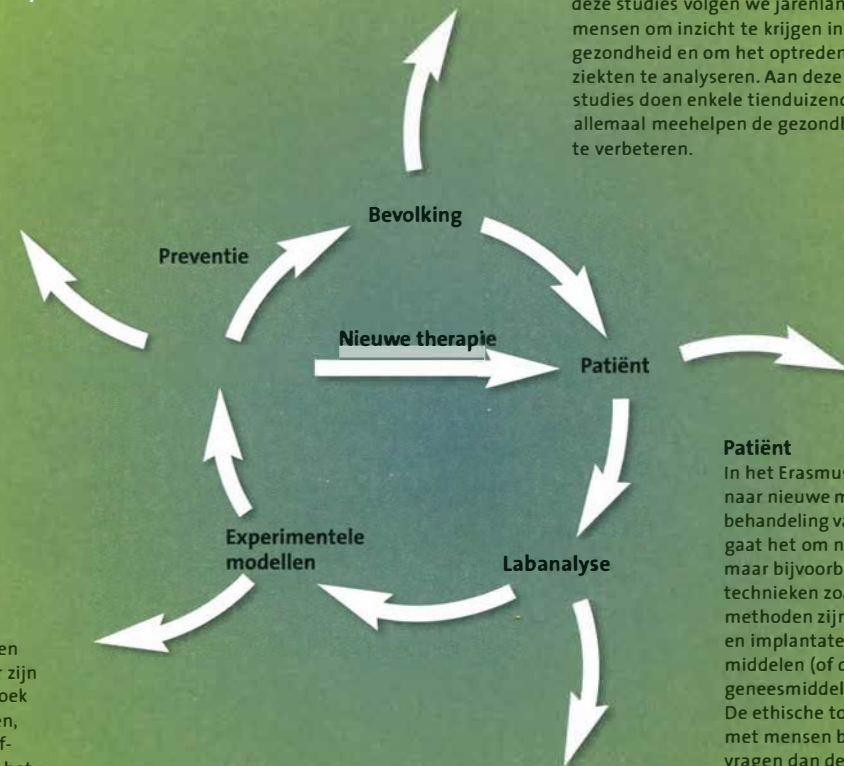
Er zijn veel verschillende manieren voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Binnen het Erasmus MC wordt een scala aan methoden gebruikt, van onderzoek binnen de bevolking tot experimenteel onderzoek.

Vernieuwing

Wetenschappelijk onderzoek doen we voor medische vooruitgang. We zijn altijd op zoek naar nieuwe therapieën voor de patiënt en door nieuwe informatie verkregen uit onderzoek kunnen we bepaalde ziekten ook juist helpen voorkomen (preventie). Bekende voorbeelden zijn de advisering over de kans op erfelijke ziekten aan mensen met een kinderwens of inenting tegen besmettelijke ziekten. Verder onderzoeken we ook welke ziekten we kunnen terugdringen door een beginnende ziekte zo snel mogelijk te ontdekken.

Experimentele modellen

Bij het experimentele onderzoek worden vrijwilligers en patiënten betrokken, er zijn hoogwaardige faciliteiten voor onderzoek in cellen, weefsels en andere materialen, en er wordt gebruik gemaakt van proefdieren. Dit gebeurt in samenhang met het onderzoek bij de bevolking, de patiënt en in het laboratorium.



Bevolking

Generation R en ERGO zijn twee grote Rotterdamse bevolkingsstudies opgezet door het Erasmus MC. Bij deze studies volgen we jarenlang grote groepen gewone mensen om inzicht te krijgen in het verloop van hun gezondheid en om het optreden en de oorzaken van ziekten te analyseren. Aan deze en andere bevolkingsstudies doen enkele tienduizenden mensen mee die allemaal meehelpen de gezondheid van de bevolking te verbeteren.

Patiënt

In het Erasmus MC wordt onderzoek gedaan naar nieuwe methoden voor diagnostiek en behandeling van patiënten. Voor de diagnostiek gaat het om nieuwe laboratorium analyses, maar bijvoorbeeld ook om beeldvormende technieken zoals MRI. Innovatieve behandelmethoden zijn nieuwe operatietechnieken en implantaten, maar ook nieuwe geneesmiddelen (of de toepassing van bestaande geneesmiddelen voor andere aandoeningen). De ethische toetsingscommissie voor proeven met mensen behandelt jaarlijks meer aanvragen dan de dierexperimentencommissie.

Labanalyse

Heel veel van de nieuwe kennis wordt verkregen door het toepassen van nieuwe laboratoriumtechnieken. Deze technieken bieden mogelijkheden die 10 of 20 jaar geleden nog niet bedacht waren. Het erfelijk materiaal van de mens is geheel in kaart gebracht. Maar over de werking van genen en de betekenis van eiwitten weten we lang niet alles. Niet bij de gezonde mens en zeker ook niet bij ziekte. De nieuwe technieken gebruiken we ook

voor de analyse van weefselmonsters van dieren zodat we bij het dieronderzoek steeds meer informatie krijgen uit steeds minder dieren per project. De hoeveelheid informatie is zo groot dat computers onmisbaar zijn om die te analyseren. Wanneer we genoeg biologische informatie hebben, kunnen we computermodellen maken die helpen om wetenschappelijke vragen nog scherper te maken voordat een experiment wordt opgezet.





ZELDZAME GENETISCHE AANDOENING WORDT MODEL VOOR VERGRIJZING

Prof. Dr. Jan Hoeijmakers is hoofd van de afdeling Genetica van het Erasmus MC. In 2001 ontdekte zijn werkgroep aan de hand van muismodellen voor zeer zeldzame erfelijke aandoeningen waarbij kinderen allerlei onbegrepen, ernstige symptomen vertoonden dat die kinderen feitelijk verouderen en dat DNA beschadigingen veroudering veroorzaken. De proefdieren in dit onderzoek vertoonden opvallende gelijkenis met de ziekteverschijnselen bij de kinderen met deze aandoeningen. Na verder onderzoek bleken dit ook zeer waardevolle modellen te zijn voor het normale verouderingsproces en -ziekten in de mens, zoals alzheimer en botontkalking.



In eerste instantie begon het met onderzoek naar een aantal uiterst zeldzame genetische aandoeningen, 1 op de miljoen. Eén van deze aandoeningen XP (*Xeroderma Pigmentosum*) levert een sterk verhoogd risico op kanker op. Als kinderen met deze ziekte in de zon komen ontwikkelen ze heel snel huidkanker. Als ze niet permanent zonlicht mijden, worden ze maar ongeveer 40 tot 45 jaar. Twee andere nog ernstigere aandoeningen zijn Cockayne Syndrome en Trichothiodystrofie, (TTD), waarbij kinderen vaak niet de tienerleeftijd bereiken. Het onderzoek aan de muizen wees uit dat deze kinderen in wezen sterk verouderden in o.a. het zenuwstelsel en daarbij horende ernstige verschijnselen.

Zijn muizen goede modellen voor mensen in dit onderzoek?

“In elk van deze aandoeningen hebben wij afwijkingen in genen ontdekt, die betrokken zijn bij onderhoud en herstel van het DNA. Een van de eerste afwijkingen, die wij in muismodellen hebben aangebracht, is de mutatie in het DNA van TTD patiënten. Bij deze muizen waren

opvallende overeenkomsten in ziekteverschijnselen te zien met de patiënten. Een argument dat wel eens tegen proeven met muizen wordt gebruikt is dat de muis slecht model staat voor aandoeningen in de mens, deze stelling gaat in dit geval totaal niet op. Hierna hebben we een muismodel gegenereerd, die een combinatie heeft van de afwijking van de ziekte XP én TTD. Deze dieren bleken extreem snel te verouderen en vertoonden een heel breed scala aan ernstige verouderingsverschijnselen: dementie, verlies van zicht en gehoor, cardio-vasculaire problemen, osteoporose, aandoeningen aan lever en nieren. Het probleem was natuurlijk dat de dieren op zeer jonge leeftijd overleden. Dat gaf weinig ruimte voor nader onderzoek.”

Krijgen de dieren niet alle verouderings-aandoeningen tegelijk?

“Tegenwoordig kunnen we langs genetische weg de genafwijking in een specifiek orgaan op een willekeurig moment tot uiting laten komen. Proeven waarbij dit in de hippocampus is gedaan hebben een geweldig model voor onderzoek

naar de ziekte van Alzheimer opgeleverd. Alzheimer is een veel voorkomende dementie, die gepaard gaat met enorm verlies van kwaliteit van leven en hoge kosten. Ondanks langdurig, grootschalig onderzoek met andere muismodellen is er nog geen zicht op medicatie die de ziekte voorkomt of tot staan brengt. We denken dat onze muizen veel betere modellen zijn om nieuwe behandelingen te vinden. Ook met dieren waarbij in andere organen specifiek deze afwijking werd aangebracht is al erg veel succes geboekt.”

Uit de proeven met de muizen met de XP en TTD afwijking in het DNA konden we concluderen dat:

1. Naarmate het defect aan het DNA herstelmechanisme groter is, dat de veroudering sneller gaat;
2. DNA beschadigingen een belangrijke oorzaak van veroudering zijn;
3. Dus DNA herstel vertraagt veroudering.

Zijn er geen grote verschillen in het verloop van de versnelde veroudering en het normale verouderingsproces?

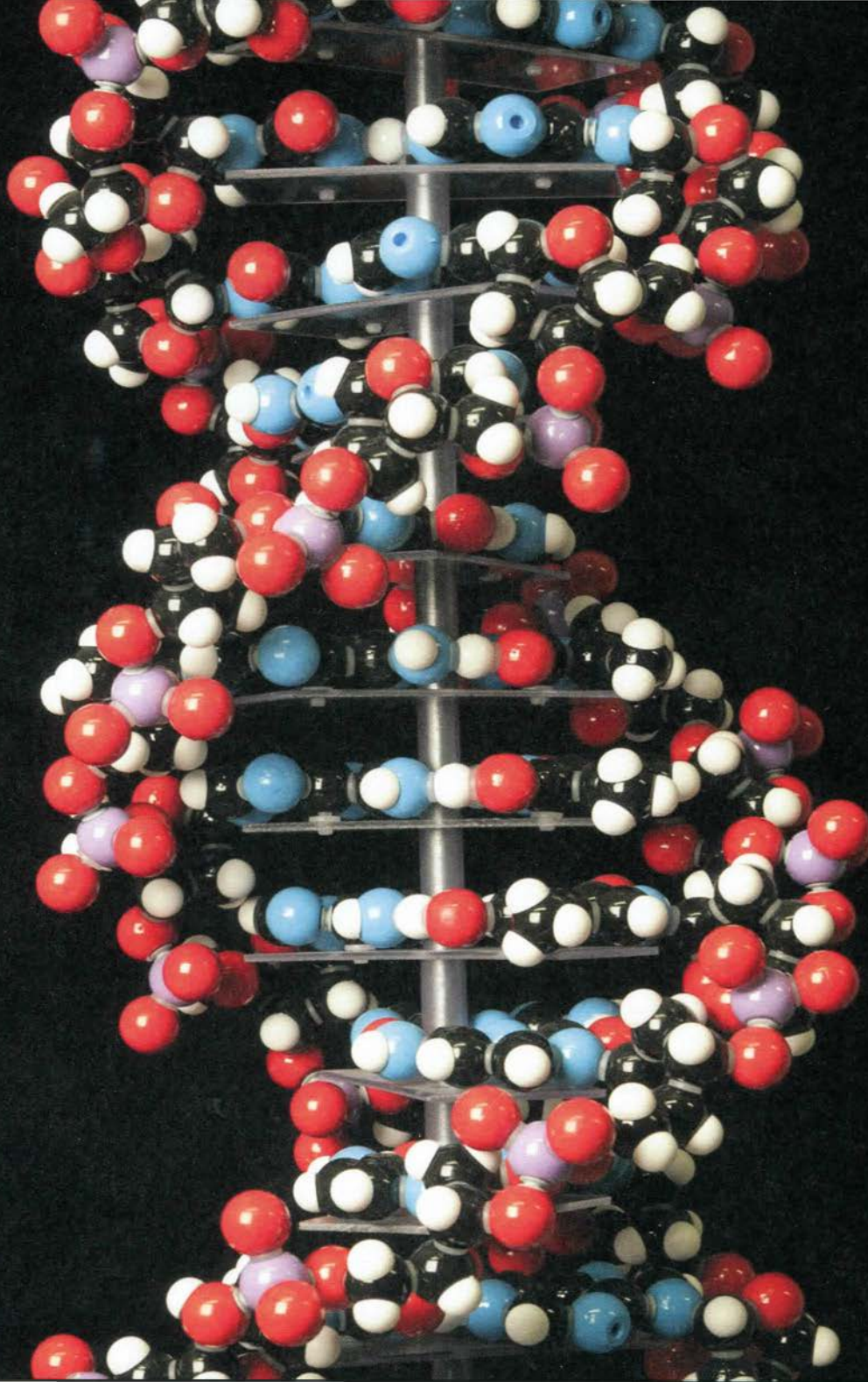
“Uit nadere analyse is gebleken dat de versnelde veroudering en normale veroudering sterke overeenkomsten hebben. Dus de dieren met de afwijking in het DNA herstelmechanisme kunnen model staan voor het normale verouderingsproces. Dit is natuurlijk ontzettend belangrijk, de vergrijzing is een groot maatschappelijk probleem en het merendeel van de kosten die worden gemaakt in de geneeskunde heeft te maken met aandoeningen als gevolg van veroudering.”

Wat kun je met de uitkomsten van het onderzoek doen?

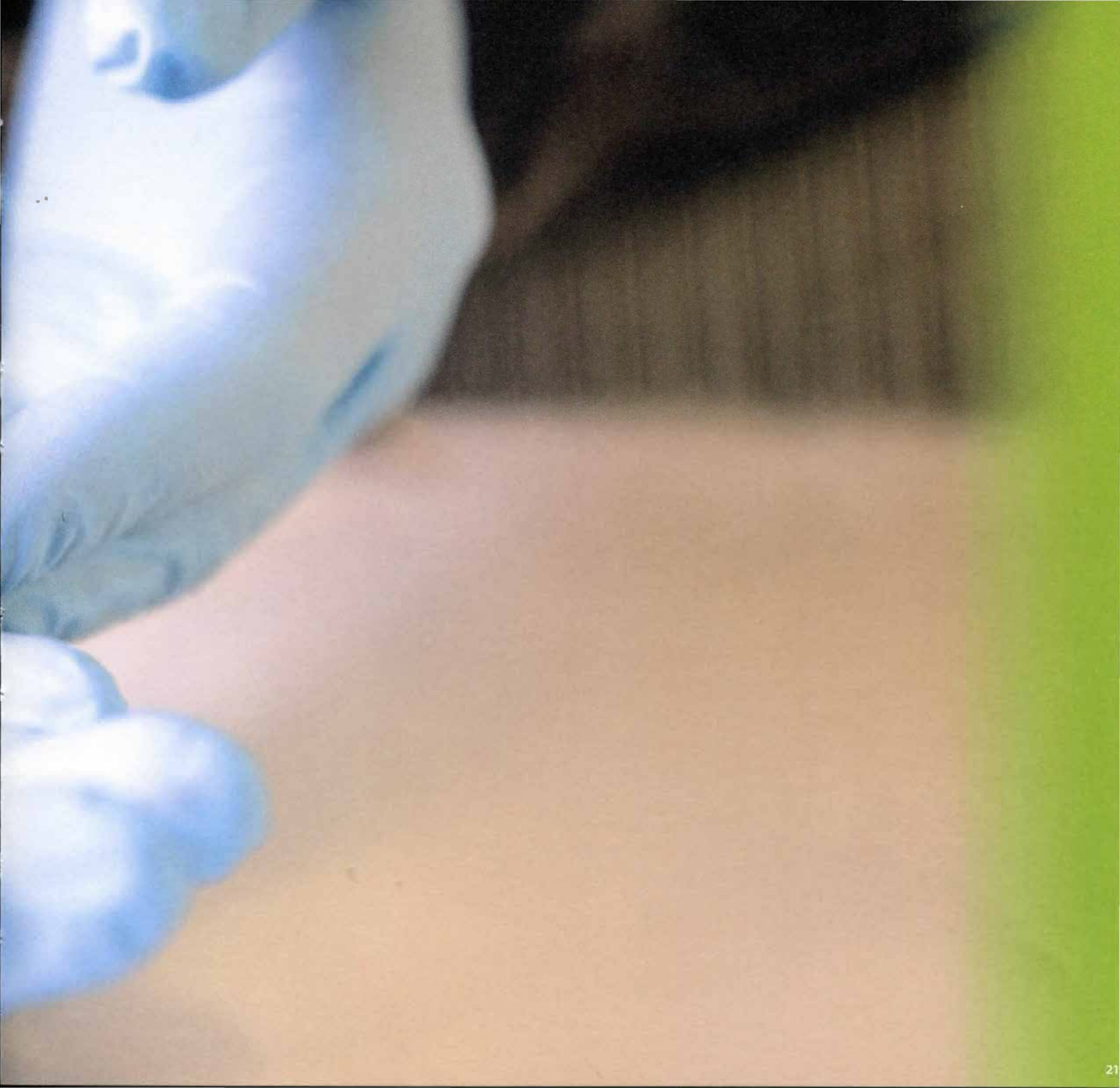
“We vonden uit dat de muizen met de verouderingsaandoening de werking van het groeihormoon onderdrukten. Het leek er dus op dat hun lichaam investeert in onderhoud en reparatie en niet in groei. Dit gebeurt ook bij patiënten en bij dieetrestrictie. De vraag was of van onze muismutanten de levensverwachting vergroot kan worden door ze op een streng dieet te zetten. De resultaten van deze proeven zijn ronduit spectaculair. Snel-verouderende muizen die zonder dieet ongeveer 21 weken oud worden kunnen nu een leeftijd van meer dan 1 jaar bereiken. Ook bleken de dieren op dieet een veel betere motoriek te behouden dan de controlegroep die onbeperkt kon eten. Dit duidt er op dat de verschijnselen van het ouder worden sterk verminderd zijn.

Bijkomend voordeel met deze genetisch aangepaste muizen was dat met een groep van 8 dieren significante resultaten konden worden bereikt binnen één jaar. Bij soortgelijke proeven met normale muizen in de VS zijn honderden dieren nodig over een periode van vier jaar. Onze dieren zorgen dus ook voor een sterke reductie van het aantal proefdieren dat nodig is bij verouderingsproeven en een verkorting van de tijdsperiode waarbinnen het onderzoek kan worden gedaan.

Voor patiënten met XP, TTD en Cockayne syndrome of voor de grote groep ouderen in de samenleving is het natuurlijk geen optie om ze allemaal op dieet te zetten. We zijn dus aan het kijken welke bestanddelen in het eten hier een rol spelen en of dit aangepast kan worden in het dagelijkse dieet. Als dit gevonden wordt betekent dit een grote verbetering van levenskwaliteit voor patiënten en de grote groep ouderen in onze samenleving.” ■









AANPAK VAN HOGE BLOEDDRUK

Prof. Dr. Jan Danser is hoofd van de afdeling Farmacologie, een onderdeel van Interne Geneeskunde. Samen met Dr. Anton Roks doet hij onderzoek naar regulering van de bloeddruk via het RAAS (Renine-angiotensine-aldosteron systeem). Hoge bloeddruk of hypertensie is een aandoening die veel voorkomt bij mensen op hogere leeftijd. 'Oude' medicijnen en het proefdiermodel met versnelde veroudering van Jan Hoeijmakers helpen in het onderzoek.

Jan Danser:

"Mijn onderzoeksgroep doet onderzoek naar het RAAS. Het RAAS is een enzymstelsel dat instaat voor een stabiele bloeddruk. Een belangrijk hormoon dat hier een rol speelt is angiotensine. Angiotensine vernauwt de vaten en stimuleert de productie van aldosteron dat normaal zorgt voor het vasthouden van water en zout. Als angiotensine wordt onderdrukt daalt de bloeddruk."

Wat werkt tegen een verhoogde bloeddruk?

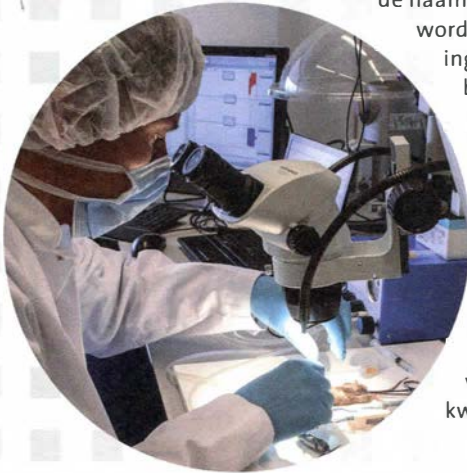
"Ouderen hebben vaak last van een verhoogde bloeddruk. Medicijnen die de werking van angiotensine remmen bieden hier dan ook uitkomst. Daarnaast bestaan ook al heel lang de zgn. aldosteron-receptor antagonisten, die onverwacht succesvol zijn bij patiënten met hoge bloeddruk die niet goed reageren op andere middelen. Medicijnen tegen hoge bloeddruk verhelpen dit op het moment dat de klachten er zijn. De verhoogde bloeddruk bij ouderen komt door veroudering van het vatenstelsel. Hier doet mijn collega Anton Roks meer onderzoek naar."

Anton Roks:

"In onderzoek dat we in samenwerking met Jan Hoeijmakers hebben gedaan bleek dat in zijn muismodellen voor versnelde veroudering verslechtering van de bloedvaten optreedt die erg lijkt op de manier zoals dat bij veroudering van mensen gebeurt. De bloedvaten verstijven en de binnenste laag van de bloedvaten, het endotheel, functioneert slechter naarmate het verouderingsproces vordert. Het endotheel is heel belangrijk voor het goed functioneren van het vatenstelsel; zowel voor het ontspannen en samentrekken van de bloedvaten als bij herstel na schade. Als de bloedvaten verslechteren door veroudering treedt vaak verhoogde bloeddruk op omdat het endotheel de slagaders niet goed meer kan laten ontspannen. Dit leidt tot slechte doorbloeding van de organen en spieren, met als gevolg een algemene functionele verslechtering van het lichaam, hetgeen de kwaliteit van leven doet afnemen."

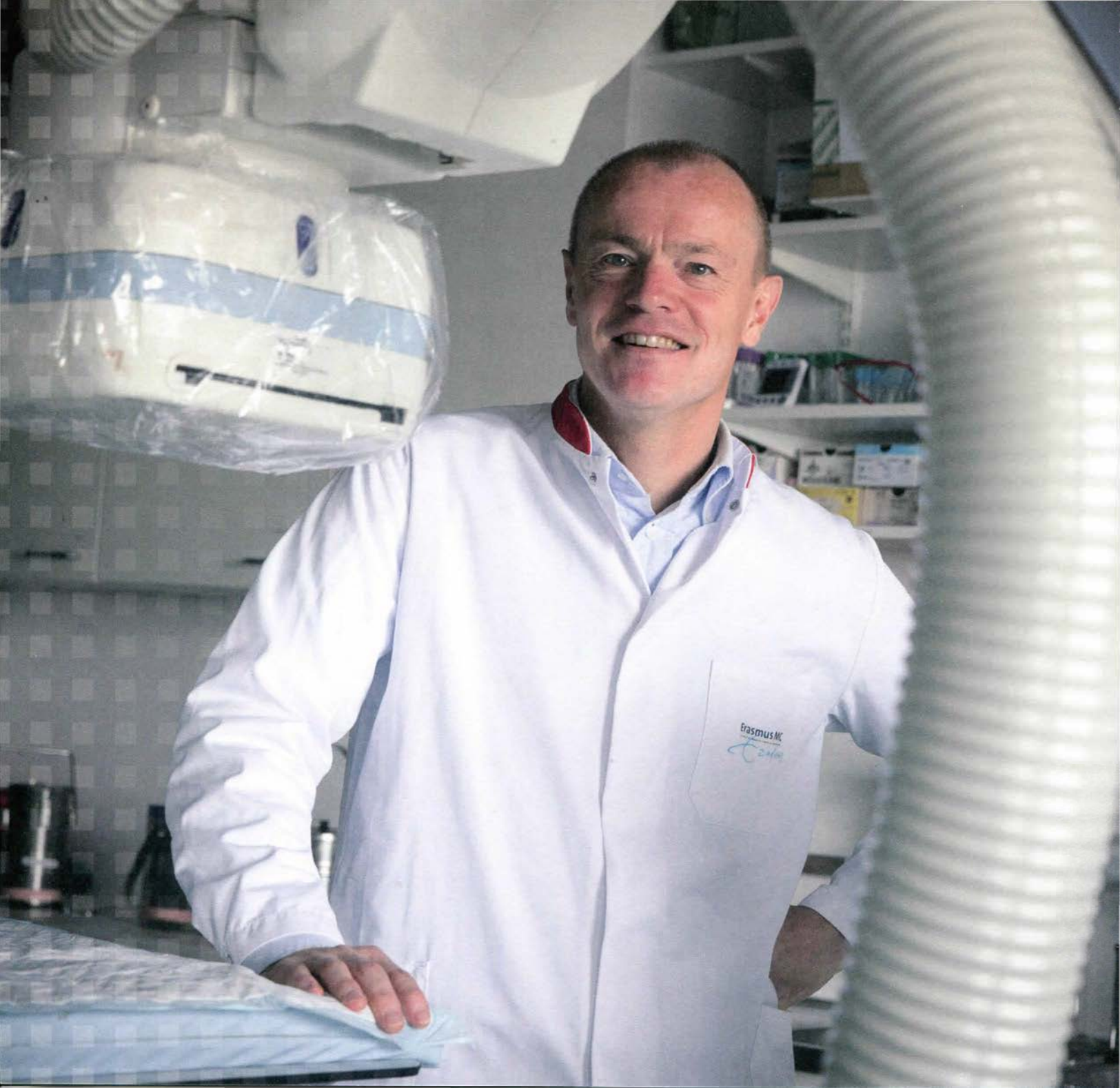
Wat kun je doen tegen veroudering van de bloedvaten?

“Met de verouderingsmodellen van Jan Hoeijmakers kunnen wij de primaire mechanismen die ten grondslag liggen aan veroudering van bloedvaten goed onderzoeken en zo behandelingen ontwikkelen. Zo hebben we recentelijk vast kunnen stellen dat dieetrestrictie heel efficiënt werkt tegen het verouderingsproces. Ook lijkt het erop dat het bekende medicijn Viagra, dat onder de naam Revatio voor pulmonale hypertensie wordt voorgeschreven, mogelijk kan worden ingezet om verouderde bloedvaten beter te laten functioneren; dit zou een mooie verbreding zijn van het toepassingsgebied van dit medicijn. Tevens blijkt uit ander onderzoek van onder andere onze groep dat een hormoon uit het RAAS, angiotensine-(1-7), een beschermende en herstellende werking heeft op bloedvaten na een hartinfarct. Opvallend is dat dit hormoon ook veroudering van endotheelcellen in kweek lijkt tegen te houden.



Bovendien vallen na een hartinfarct soortgelijke verslechtingen in de vaten waar te nemen als bij veroudering, en dit in een versneld tempo. Bij diabetes, een ander mogelijk toepassingsgebied voor angiotensine-(1-7), gebeurt dit ook. Wellicht zijn de muismodellen daarom nog breder inzetbaar dan we in eerste instantie vermoedden. Het ligt nu voor de hand om de effecten van Viagra en angiotensin-(1-7) in de muismodellen voor veroudering te bestuderen. Hopelijk kan zo de ontwikkeling van hoge bloeddruk bij ouderen beter tegengegaan of behandeld worden.” ■





HARTFALEN: VOORKOMEN EN GENEZEN

Prof. Dr. Dirk-Jan Duncker is hoofd van de afdeling Experimentele Cardiologie. Samen met Daphne Merkus onderzoekt hij de processen achter hartfalen. Achteruitgang van de werking van het hart is een belangrijk probleem bij veroudering.

“Bij veroudering is hartfalen een veelvoorkomend probleem. Onze onderzoeksgroep kijkt niet alleen naar de mechanismen van hartfalen, maar ook of regelmatige lichaamsbeweging leidt tot verbetering van de werking van het falende hart. Vaak wordt gedacht dat lichaamsbeweging goed is voor de functie van het hart, maar dat bleek niet altijd waar te zijn. Zo reageren mensen en muizen die een hartinfarct hebben gehad vaak goed op inspanningstraining, maar muizen (en mogelijk ook mensen) met een aortavernauwing nauwelijks of niet.”

Voor verschillende hartaandoeningen en het voorkomen van hartaandoeningen is dus mogelijk inspanningstraining op maat nodig?

“Naar die verschillen zijn we in meer detail aan het kijken. Het blijkt dat een enzym dat normaal belangrijk is in het voorkomen en herstellen van schade aan de hartspier, eNOS, ontkoppeld raakt bij inspanning in de aanwezigheid van een aortavernauwing, terwijl dat niet het geval was na een hartinfarct. Met het ontkoppelen bedoelen we dat eNOS zich splitst en vrije zuurstof radicalen gaat produceren. Dit is zeer ongunstig voor het hart. Deze resultaten laten zien dat de behandeling van hartfalen niet voor alle onderliggende

oorzaken hetzelfde hoeft te zijn. Het onderzoek richt zich nu onder andere op stoffen die de ontkoppeling van eNOS tegengaan. Dan kan een patiënt nog meer profijt hebben van lichaamsbeweging. Een andere belangrijke vraag is of intensieve training met korte perioden van zware inspanning of juist langere perioden met minder zware belasting goed is, en of de beste methode van training verschilt tussen de patiënten met verschillende typen hartfalen.”

Speelt leeftijd hierbij ook een rol?

“Recent zijn we een samenwerking begonnen met Prof. Jan Hoeijmakers om te onderzoeken wat het effect van veroudering is op de reactie van de hartspier op beschadiging (infarct) of druk-overbelasting (aortavernauwing). Bij dit onderzoek zijn proefdiermodellen onmisbaar. We gebruiken onder andere een ‘conditionele knock-out muis’ waarbij een eiwit uitgeschakeld is dat betrokken is bij het herstel van beschadiging van het DNA. Als gevolg hiervan treedt er versnelde veroudering op maar dan alleen in de hartspiercellen. In deze dieren willen we ook gaan onderzoeken of regelmatige lichaamsbeweging de verouderingsverschijnselen in het hart kan tegengaan. Ook gaan we onderzoeken wat het optimale moment is om inspanningstraining te starten.”



**Worden er nog andere
proefdiermodellen gebruikt
in dit onderzoek?**

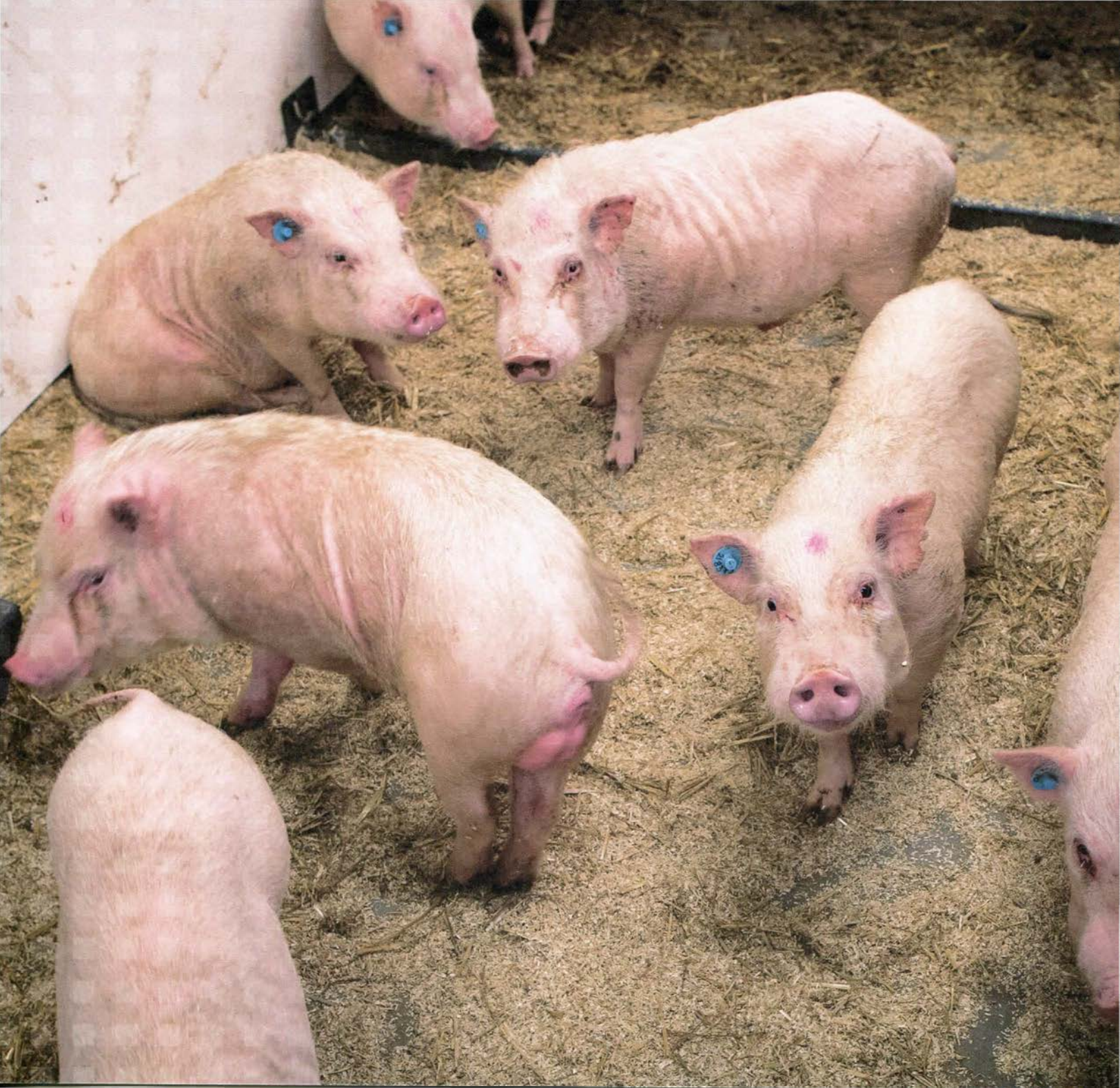
“Een ander goed diermodel voor onderzoek naar hartaandoeningen is het varken. De anatomie en functie van hart- en vaatstelsel van het varken en de mens komen sterk overeen en varkens zijn net als mensen van nature niet erg actief. Momenteel doen we onderzoek bij varkens met diabetes. Diabetes is een aandoening die een groot probleem vormt bij veel ouderen. Als gevolg van diabetes wordt

de hartspier stijver, waardoor het hart minder goed vult.

We onderzoeken momenteel of inspanningstraining de stijfheid van de hartspier vermindert en daarmee leidt tot verbetering van de hartfunctie.

Door het gebruik van verschillende proefdiermodellen proberen we dus meer te leren over de mechanismen van hartfalen en over de wijze waarop we hartfalen kunnen behandelen dan wel voorkomen.” ■





ELK LEVEN TELT

Het Erasmus MC hecht groot belang aan het verantwoord gebruik van proefdieren, want mens of dier, elk leven telt. Er zijn duidelijke regels die ervoor zorgen dat proefdieren alleen gebruikt worden als het echt nodig is en dan met zo min mogelijk last voor de dieren.

Bij wetenschappelijk onderzoek voor de ontwikkeling van de geneeskunde (biomedisch onderzoek) is het gebruik van proefdieren in bepaalde gevallen onvermijdelijk. Dan is zorgvuldigheid heel belangrijk. Elk onderzoek met proefdieren wordt vooraf getoetst door een onafhankelijke ethische commissie. Deze commissie beoordeelt het belang van het onderzoek en de wijze waarop de proefdieren daarvan deel zullen uitmaken. Alleen onderzoek van voldoende wetenschappelijke kwaliteit en zwaarwegend belang kan het gebruik van dieren rechtvaardigen. Het moet vaststaan dat het doel van het onderzoek niet op andere wijze gerealiseerd kan worden en dat de belasting voor de dieren in het onderzoek zo min mogelijk is. Er wordt steeds weer getoetst of er alternatieve methoden van onderzoek mogelijk zijn, die proefdieren kunnen ontlasten.

Beter leven

We streven altijd naar de 3 V's: Vervanging, Vermindering en Verfijning. Er wordt steeds gezocht naar onderzoeksmethoden die dierproeven met levende dieren kunnen vervangen. Een goede kwaliteit van leven voor de dieren wordt bereikt door verfijning. Voor de dieren wordt door een optimale huisvesting, voeding en verzorging gestreefd naar vermindering van het ongerief. Daarnaast wordt er per dier steeds meer informatie verkregen waardoor er minder dieren nodig zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden.

Goede verzorging

Een goede verzorging en huisvesting bevorderen het welzijn van de dieren. In het Erasmus MC werken speciaal opgeleide diervverzorgers en dierenartsen die dagelijks de gezondheid en het welzijn van de dieren in de gaten houden. De verblijven van de dieren zijn zo comfortabel mogelijk ingericht. Zo worden waar mogelijk altijd bodembedekking en interessante voorwerpen in de verblijven gelegd en de dieren worden het liefst in groepjes gehouden.

Een eigen mapje

Elk dier in het Erasmus MC heeft een eigen elektronisch dossier. Hierin staat waar het dier vandaan komt of welke ouders het heeft, in welk onderzoek het betrokken is en eventuele bijzonderheden over de gezondheid van het dier (welzijnsdagboek). Zo wordt precies bijgehouden wat er wanneer met welk dier is gebeurd. Maar niet alleen de dieren worden goed in de gaten gehouden. Ook de veiligheid van mens en milieu wordt door goede voorzieningen en interne en externe toezichthouders gewaarborgd. ■



DE CIJFERS UITGELICHT

In 2012 heeft het Erasmus 43.121 dierproeven uitgevoerd. Dat zijn niet alleen proeven die met levende dieren zijn gedaan. In Nederland valt het doden van een dier voor het verkrijgen van materiaal voor reageerbuistesten ook onder dierproeven, terwijl dit in het buitenland een vervangingsalternatief wordt genoemd. Ook zijn binnen dit aantal een kleine 6.701 trekvogels in het wild bemonsterd i.v.m. monitoring op vogelgriep, die vogels vliegen nog vrij rond.

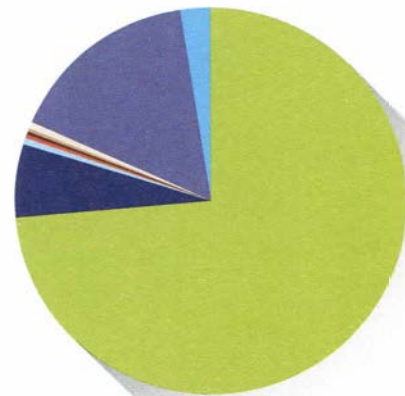
Dierproeven gebruiken we alleen als het echt niet anders kan. We zijn altijd op zoek naar alternatieven. Soms met subsidies, maar meestal op eigen kracht. Daardoor kan onze wetenschappelijke opbrengst groter worden, terwijl het aantal dierproeven niet toeneemt. Door nieuwe, slimme modellen neemt ook de wetenschappelijke opbrengst per dier toe, terwijl steeds minder dieren echt last hebben van de proeven. Toch kan het voor de buitenwereld lijken alsof het aantal dierproeven helemaal niet afneemt, maar daartegenover staat een alomtegenwoordig groeiend aantal onderzoeken, publicaties en nieuwe toepassingen.

Welzijn

Het belangrijkste om in gedachten te houden is dat het aantal dierproeven alleen maar iets zegt in combinatie met het welzijn van de dieren. We vinden dat de dieren zo min mogelijk last van de proeven moeten hebben, maar daar zijn vaak wel meer dieren voor nodig. Zo kunnen we ervoor zorgen dat de dieren korter aan proeven meedoen en minder stress hebben. Door inzet van de onderzoekers, de kritische evaluatie door de Dierexperimentencommissie en de verdere verbeteringen (verfijningen) in de onderzoekstechniek, wordt het ongerief van de dieren nog verder verlaagd.

Verdeling van diersoorten voor dierproeven in het Erasmus MC

73,5%	Muizen
15,8%	Vogels
6,3%	Ratten
2,3%	Vissen
0,6%	Varkens
0,5%	Hamsters
0,4%	Fretten
0,2%	Andere knaagdieren
0,2%	Oude wereld-ape







Bloed afnemen

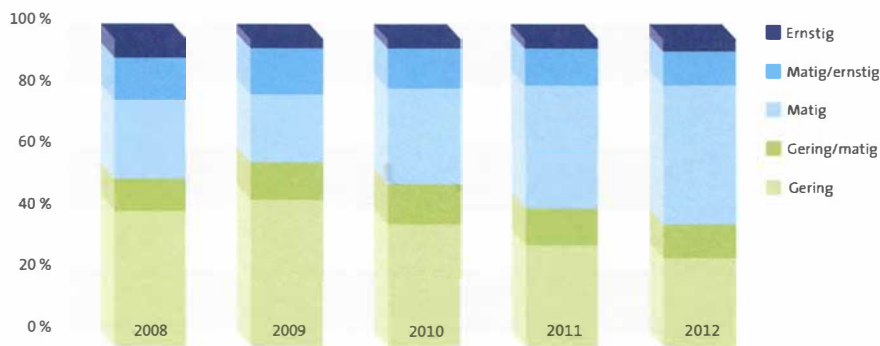
De meerjarentrend van het welzijn van de dieren bij het Erasmus MC laat een stijgende lijn zien. Bij meer dan de helft van de dierproeven is het ongerief voor de dieren minder dan 'matig'. Een voorbeeld van gering / matig ongerief is het in de loop van tijd enkele keren bloed afnemen. Het totale percentage tot en met matig ongerief is ongeveer 80%. Matig ongerief is bijvoorbeeld een ingreep onder volledige narcose waarbij weinig weefselschade ontstaat. Bij matig / ernstig of ernstig ongerief gaat het om behandelingen waar het dier duidelijk last van heeft, zoals grotere operaties. Uiteraard wordt daarbij goede narcose en pijnbestrijding toegepast. Bij onderzoek naar ernstige aandoeningen bij de mens laten we de dieren niet zieker worden dan strikt noodzakelijk om het onderzoek te doen.

Muizen

Het grootste deel van de proefdieren in het Erasmus MC zijn muizen. Muizen zijn makkelijk te houden en zullen minder snel last hebben van hun omgeving dan bijvoorbeeld apen. We weten ook al heel veel over het muizengenoom en kunnen muizen daardoor

gebruiken om een model voor een ziekte te maken. Voor sommige onderzoeken verschilt een muis toch te veel van de mens en moeten we overgaan op een andere diersoort. Gerbils hebben bijvoorbeeld een gehoor dat veel lijkt op dat van een mens en kunnen daarom voor onderzoeken naar het gehoor worden gebruikt. Het komt ook wel eens voor dat een techniek al helemaal is ontwikkeld voor een bepaalde diersoort. Er zouden dan meer dieren nodig zijn om deze techniek te ontwikkelen voor muizen, dan om de onderzoeken bijvoorbeeld met konijnen te doen. Na muizen worden ratten het meest gebruikt voor onderzoek. Als ratten worden gebruikt is dat omdat ze groter en daardoor beter te onderzoeken zijn. Je kunt bijvoorbeeld wat meer bloed afnemen dan bij de muis. Ook zijn veel geneesmiddelen in het verleden ontwikkeld met ratten zodat er op dat terrein veel over bekend is. Bij elk onderzoek wordt een afweging gemaakt om dieren te gebruiken waar we zoveel mogelijk van te weten komen, maar die tegelijkertijd zo min mogelijk last hebben van het onderzoek. Meestal zijn dat muizen, maar soms ook varkens of apen. ■

Ongerief, gegevens Erasmus MC



OPEN EN EERLIJK

Het Erasmus MC heeft een open houding over dierproeven. We ervaren dagelijks het ethisch dilemma dat dierproeven met zich meebrengt, maar we erkennen ook het maatschappelijk belang van dierproeven en brengen dat actief onder de aandacht. Dat doen we op verschillende manieren.

We vinden het belangrijk dat mensen hun mening over dierproeven kunnen baseren op betrouwbare informatie. Daarom vertellen we zo vaak mogelijk wat we doen en waarom we dat doen. Zo wordt in onze eigen media regelmatig over dierproeven geschreven. We vertellen hoe dierproeven aan een bepaald onderzoek hebben bijgedragen, maar geven de lezer ook regelmatig een kijkje achter de schermen.

Muizenhuis

Ook externe journalisten krijgen in het Erasmus MC regelmatig de mogelijkheid om een onderzoek van dichtbij te bekijken. Als bij zo'n onderzoek dierproeven worden gedaan, laten we ook zien hoe we met de dieren omgaan. Door de strenge hygiënische omstandigheden waarin de dieren worden gehouden is het vaak lastig om er mensen van buitenaf bij te laten. Een van buiten meegebrachte bacterie of virus kan alle dieren ziek maken waardoor het onderzoek mislukt. Toch is het van grote waarde om serieuze journalisten beperkt toe te laten, omdat we zo aan het grote publiek kunnen laten zien hoe we te werk gaan en wat er allemaal bij komt kijken. Zo kregen in 2011 journalisten van onder andere het Financieel Dagblad, De Volkskrant en BNR Nieuwsradio de gelegenheid om het muizenhuis te bezoeken. Hier worden muizen gehouden voor onderzoek naar de ontwikkeling van menselijke antilichamen. Een ander voorbeeld is het interview dat de directeur van het Erasmus Dierexperimenteel

Centrum gaf aan het ANP over proeven met apen. Dit was naar aanleiding van het rapport 'Zodoende', over het gebruik van proefdieren in Nederland.

Maar ook het gebruik van dieren bij kankeronderzoek is in 2011 onder de publieke aandacht gebracht. In de documentaire 'All my tomorrows', opgenomen in het Erasmus MC, komen naast patiënten, artsen en onderzoekers ook de muizen uitgebreid in beeld. Met deze documentaire willen we het volledige proces van kankeronderzoek aan het publiek tonen: van cel tot patiënt. In mei 2013 werkte het Erasmus MC mee aan een radiodocumentaire over dierproeven op Radio 1; 'In de praktijk' van Maarten Bleumers.

Doorbraak

We willen verantwoording afleggen over het onderzoek en het gebruik van dieren daarbij. Regelmatig nemen onderzoekers van het Erasmus MC deel aan debatten en geven ze informatie over dierproeven in hun onderzoek in landelijke kranten en op publieke televisie. Wij vinden dierproeven niet vanzelfsprekend. Integendeel, er kleven ethische bezwaren aan en elk onderzoek wordt dan ook van tevoren ethisch getoetst. Alleen door open en eerlijk te zijn over dierproeven kunnen we aanspraak maken op draagvlak en begrip voor dierproeven. Veel onderzoeken en medische doorbraken zijn niet mogelijk zonder dierproeven en dat leggen we uit. ■



DIERPROEVEN GAAN IEDEREEN AAN

Niemand is een voorstander van dierproeven. Iedereen heeft het recht uitgesproken tegen dierproeven te zijn, maar wij vinden dat die mening wel op juiste informatie gebaseerd moet zijn. Want we kunnen er niet omheen dat we de resultaten van dierproeven overal om ons heen terugvinden: veilige producten, veilige werkomgeving, milieubescherming en natuurlijk geneeskundige vooruitgang voor mens en dier.

De veiligheid van veel middelen die we gebruiken is ooit getest met dierproeven. Dan gaat het niet alleen om medicijnen maar ook om andere producten waar mens en dier mee in aanraking komen. Gelukkig kan de veiligheid van producten steeds beter worden getest met alternatieve methoden. Het is een verantwoordelijkheid van de overheid om geen producten op de markt of in het milieu toe te laten als de risico's niet voldoende onderzocht zijn. Hierbij wordt veel internationaal samengewerkt, binnen Europa maar ook daarbuiten, zodat niet ieder land zijn eigen dierproeven voorschrijft.

Bijwerkingen

Dierproeven zijn nog steeds nodig voor medische vooruitgang. Verbetering van diagnostiek en behandeling begint met meer kennis over de oorzaak, het ontstaan en het verloop van ziekten. Veel daarvan kan onderzocht worden aan de hand van patiënten en met behulp van bijvoorbeeld gekweekte weefsels en computermodellen, maar om te onderzoeken hoe een ziekte zich in een levend organisme gedraagt zijn proefdieren nodig.

Ook om de werkzaamheid en veiligheid van medicijnen en nieuwe therapieën te testen, zijn diermodellen onmisbaar. Wie zou een nieuw medicijn willen gebruiken waarvan nog niet bekend is of het ook echt werkt en wat de eventuele bijwerkingen zijn?

Activisten

Je kunt als persoon niet kiezen voor een dierproef-vrije life-style, zoals je wel kunt kiezen voor een vegetarische leefwijze. Zelfs als iemand afziet van een nieuwe medische behandelmogelijkheid omdat die ontwikkeld is met behulp van dierproeven, geeft dat nog niet het recht om die behandeling, of het perspectief op nieuwe behandelingen, aan anderen te ontfemen. Niet voor niets treedt de overheid hier regulerend op, om dierproeven binnen duidelijke kaders en met hoge eisen aan de kwaliteit van leven van de dieren, mogelijk te maken. Dit doet niet af aan de verantwoordelijkheid van instellingen, onderzoekers en natuurlijk degenen die dag in dag uit met de dieren werken, om hier heel zorgvuldig mee om te gaan. De mensen die dit doen hebben oog en hart voor dieren en verdienen daarom respect. Dierenactivisten staan vooral voor de belangen van de dieren. Dat is niet alleen hun goed recht, het dient ook een maatschappelijk belang. Naast wetenschappelijke noodzaak heeft maatschappelijke druk geleid tot grote verbeteringen op het gebied van dierenwelzijn. Maar het is jammer dat hun 'voorlichting' te vaak bestaat uit schokkende plaatjes uit dikwijls lang vervlogen tijden die geen realistisch beeld geven van dierproeven in Nederland en dat ze de onderzoekswereld in een kwaad daglicht plaatsen. Het onderzoek wordt gedaan uit collectief belang en bevordert gezondheid en kwaliteit van leven van mens en dier. Daarnaast komen de meeste geneesmiddelen voor dieren oorspronkelijk ook uit de menselijke apotheek. ■



COLOFON

Uitgave:	Erasmus MC
Productie:	Erasmus MC, Afdeling Communicatie
Redactie:	Dr. M. Fentener van Vlissingen, Dr. M. Sommers, H. Jorna
Fotografie:	Levien Willemse
Met dank aan:	Commissie Communicatie Dierproeven
Vormgeving / drukwerk:	B&T Ontwerpen advies, Rotterdam

