



Niet-technische samenvatting 2016607

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De Rol van de Erfelijke Factor 'Solute Carrier Transporter 44A2' (SLC44A2) in de Ontwikkeling van de Ziekte Veneuze Trombose
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	SLC44A2; Veneuze Trombose

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>Erfelijke factoren bepalen voor een belangrijk deel wie veneuze trombose (een ziekte waarbij bloedstolsels in de aderen kunnen ontstaan) krijgt en wie niet, maar de erfelijke achtergrond van de ziekte is nog lang niet helemaal duidelijk. Onlangs ontdekten we dat het gen SLC44A2 (Solute Carrier Transporter 44A2) een rol zou kunnen spelen en we willen nu onderzoeken of dat klopt en wat die rol is. Het gen is actief in de witte afweercellen in ons bloed en in de cellen die onze bloedvaten bekleden.</p> <p>Waar de andere bekende erfelijke factoren voor veneuze trombose ingrijpen op de cascade van reacties die tot</p>
---	---

bloedstolling leidt, lijkt SLC44A2 op een andere manier van invloed te zijn. Kennis over de rol van dit gen kan dan ook nieuwe inzichten geven in het ontstaan van veneuze trombose en leiden tot nieuwe behandelingen. Bestaande medicijnen remmen de stollingscascade en verhogen daarmee het risico op spontane bloedingen.

Veneuze trombose raakt het leven van miljoenen mensen over de hele wereld. De ziekte kan fatale gevolgen hebben, maar ook de kwaliteit van leven van patiënten verminderen, onder meer doordat zij langdurig, soms levenslang, medicijnen moeten gebruiken.

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

We hopen te ontrafelen hoe de nieuwe erfelijke factor bijdraagt aan de ontwikkeling van veneuze trombose, daardoor beter te begrijpen hoe de ziekte ontstaat en aanknopingspunten te vinden voor betere en veiliger behandelingsstrategieën.

Dit project heeft twee hoofdvragen:

1) Heeft SLC44A2 invloed op de normale functies van bloed en bloedvaatwand?

2) Wat is de rol van SLC44A2 in de ontwikkeling van veneuze trombose?

We zullen nagaan:

- of het ontbreken van SLC44A2 veranderingen in normale functies van bloed en de bloedvaatwand veroorzaakt;
- of andere factoren in bloed en de bloedvaatwand een interactie aangaan met SLC44A2;
- waarom en wanneer SLC44A2 belangrijk is in de ontwikkeling van veneuze trombose;
- in welke cellen SLC44A2 belangrijk is: de witte bloedcellen of cellen van de bloedvaatwand.

Onlangs ontstond een goede mogelijkheid om dit onderzoek te doen: in de Verenigde Staten is een muis ontwikkeld waarin SLC44A2 ontbreekt, de zogenaamde SLC44A2 knock-out muis. Door deze muis te vergelijken met een normale muis kunnen we ontdekken of en hoe SLC44A2 betrokken is bij de ontwikkeling van veneuze trombose.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen voorkomend 1792 muizen gebruiken, maximal 3770.

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

We zullen bij muizen veneuze trombose opwekken op twee manieren. Ten eerste vertragen we de bloedstroom in een bloedvat door een bloedvat tijdens een kleine operatie deels af te sluiten met een hechtdraad om dit vat; trombose treedt dan ter plekke op binnen twee dagen. Ten tweede injecteren we stoffen die productie van enkele stollingsfactoren remmen; ook

dan treedt trombose op binnen twee dagen. Om ongemak voor de muizen te voorkomen zullen we deze handelingen onder verdoving uitvoeren en pijnstilling geven.

Als zich trombose ontwikkelt zullen we de dieren doden, zodat we alle veranderingen die optreden in het lichaam kunnen onderzoeken. We volgen hierbij zeer strikte richtlijnen die beschrijven hoe euthanasie op de meest humane manier toegepast dient te worden.

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

Voor de eerste hoofdvraag verzamelen we bloed en weefsels. We verwachten een gering ongemak voor de dieren vanwege injecties met een narcosemiddel voordat we bloed afnemen en voordat we ze, aan het eind van de proef, doden voor onderzoek.

Voor de tweede hoofdvraag wekken we bovendien trombose op. Hiervan verwachten wij een matig ongemak voor de dieren. De handelingen omvatten een kleine operatie in de buik of injecties met remmers van stollingsfactoren. Na injecties kunnen als gevolg van de trombose die ontstaat zwellingen bij de kop optreden. We zijn bekend met, en voorbereid op, deze symptomen. We zullen ook beenmergtransplantaties uitvoeren om te achterhalen welk celtype betrokken is bij de trombose (wel of niet de cellen afkomstig uit het bloed en dus beenmerg). De donoren van het beenmerg hebben licht ongemak (isolatie beenmerg na euthanasie). Bij de beenmerg ontvangende muizen wekken we trombose op (gelijk boven beschreven) en is er een matig ongemak.

Om pijn te voorkomen behandelen we de muizen met geschikte pijnstillers. Om het ongemak door de zwellingen zo klein mogelijk te houden zullen we het gemakkelijker voor ze maken om te eten en te drinken.

Verwachte ernst: Non-recovery 1%; Licht 14%; Matig 85%

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na alle experimenten analyseren we weefsels, bloed en eventuele stolsels. Daartoe wordt op alle dieren euthanasie toegepast.

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

Veneuze trombose is een zeer complexe ziekte waarbij onder meer bloedplasma, bloedcellen, bloedsomloop, immuunsysteem en lever betrokken zijn. Het proces van bloedstolling is niet buiten het lichaam na te bootsen, dus experimenten met intacte dieren zijn onvermijdelijk.

gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

Met statistische berekeningen hebben we bepaald hoeveel dieren nodig zijn om relevante effecten inderdaad te vinden als ze er zijn. Voor deze berekeningen hebben we gegevens gebruikt van andere onderzoekers uit recente internationale wetenschappelijke literatuur en eigen gegevens uit eerdere studies.

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 vergelijkbaar met de mens qua genetica, bloed, bloedsomloop, immuunsysteem en orgaansystemen. Daarnaast zijn muizen beschikbaar waar SLC44A2 in ontbreekt. Voor ons onderzoek zijn muizen dus de meest geschikte proefdieren.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Een aantal muizen krijgt alleen een éénmalige onderhuidse injectie met narcosemiddel. Bloed wordt dan onder narcose afgenomen en hierna worden de muizen op humane wijze gedood voor analyse.

De experimenten waarbij we trombose opwekken kunnen tot ongerief leiden. Binnen de protocollen hebben we zorgvuldig momenten gezocht waar pijnstilling nodig is. Bovendien worden de muizen meerdere malen per dag gecontroleerd zodat we elke veranderingen kunnen, registeren en zo nodig direct ingrijpen, bijvoorbeeld met voortijdige euthanasie als al pijnstilling toegepast is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31 mei 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

