



Niet-technische samenvatting 20171708

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe therapie ontwikkeling om ontsteking en bloedstolling in de bloedvaten van het hart bij hartziekten te remmen.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hartziekten; disfunctie bloedvaten; ontsteking; bloedstolling; therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak voor ziekte en overlijden wereldwijd en onder andere door vergrijzing en ongezonde leefpatronen is de verwachting is dat het aantal mensen dat lijdt aan hart en vaatziekten in de komende decennia zal stijgen. Dit zorgt voor een enorme sociale en economische belasting.</p> <p>Voor een goede hartfunctie is het goed functioneren van het bloedvaten stelsel dat het hart zelf van bloed voorziet noodzakelijk. Vele hartziekten hangen samen met een niet goed functioneren (disfunctie) van dit bloedvatenstelsel.</p> <p>Deze disfunctie van het bloedvaten stelsel in het hart wordt gekenschetst</p>
---	---

door bloedvatschade, alsmede een verhoogde ontsteking en bloedstolling in het hart en in het bloed. Dit zorgt voor ontsteking in het hart en een verminderde bloedvoorziening in het hart. Dit resulteert weer in hartfunctie verlies en dus hartfalen. *Echter, voor het behandelen van deze disfunctie van het bloedvaten stelsel in het hart zijn nog geen geschikte therapieën beschikbaar.*

Het doel van dit project is de effectiviteit te testen van twee therapieën die de potentie hebben om de bloedvat schade en verhoogde ontsteking en bloedstolling in hartziekten te remmen, te weten: StemBell therapie en Pulmozyme therapie.

Bij StemBell therapie worden stamcellen ingespoten. Van stamcellen is bekend dat ze ontsteking en bloedvat schade tegengaan. Pulmozyme is een medicijn dat bloedstolling en bloedvat schade kan remmen.

Het effect van deze therapieën op het disfunctioneren van de bloedvaten in het hart is niet bekend en dit willen we gaan onderzoeken in drie diermodellen van hartziekten, te weten hartontsteking door virus infectie, hartontsteking door brandwonden en het hartinfarct.

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

Na afronding van het project verwachten we de therapeutische effectiviteit te kennen van StemBell therapie en Pulmozyme therapie op het niet goed functioneren van de bloedvaten in het hart in verschillende hartziekten. Bovendien zullen we een aanzienlijk beter begrip hebben van de redenen achter deze disfunctie.

Een beter inzicht in de disfunctie van het bloedvaten stelsel in het hart in verschillende hartziekten is van groot wetenschappelijk belang voor het beter begrijpen van het gehele ziekteproces van deze hartziekten. Daarnaast, is er een groot maatschappelijk belang, aangezien hartziekte een zeer veelvoorkomende aandoening is wereldwijd. De hier te onderzoeken therapieën zijn dus mogelijk in staat om de disfunctie van het bloedvaten stelsel in het hart en de daarmee samenhangende ontwikkeling van hartfalen in vele patiënten te remmen. Dit is van groot maatschappelijk belang.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden 320 muizen worden en 670 ratten worden gebruikt.

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

Hartontsteking door virus infectie veroorzaakt kortdurende ziekteverschijnselen die een maximaal matig ongerief geven. Dit is een mild model met een kleine kans op hartfalen.

Hartontsteking door brandwonden veroorzaakt pijn bij de dieren die maximaal matig ongerief veroorzaakt. Door toediening van pijnstilling zal dit ongerief zoveel mogelijk worden beperkt.

Het Hartinfarct wordt geïnduceerd d.m.v. een chirurgische ingreep. Dit zorgt voor pijn bij de dieren wat maximaal matig ongerief veroorzaakt. Door toediening van pijnstilling zal dit ongerief zoveel mogelijk worden beperkt. Het ongerief wat geassocieerd is met het inspuiten van de therapeutische behandelingen en met de analyses wordt ingeschat op maximaal matig.

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

- Het ongerief voor de dieren met hartziekten waarin de therapieën worden getest wordt geschat op maximaal matig. Dit geldt voor 66% van de dieren.
- Het ongerief voor de gezonde dieren waaruit stamcellen en/of ontstekingscellen worden geïsoleerd wordt geschat op **licht**. Dit geldt voor 21% van de dieren.
- Het ongerief voor de dieren met hartziekten waaruit stamcellen en

ontstekingscellen worden geïsoleerd wordt geschat op maximaal matig. Dit geldt voor 13% van de dieren.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Alle dieren zullen worden gedood in het kader van de proef voor het verzamelen van weefsel.

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 disfunctie van het bloedvatstelsel in het hart bij hartziekten is een uitermate complex proces. Hierin zijn tal van ontstekingsprocessen en stollingsprocessen betrokken. Deze omstandigheden zijn niet adequaat in celkweek experimenten te reproduceren. Derhalve zijn voor het testen van de StemBell therapie en de Pulmozyme therapie dierproeven noodzakelijk.

- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Alle handelingen worden door zeer ervaren personen uitgevoerd, wat het aantal benodigde dieren beperkt. Bovendien is de proefopzet erop gericht om zoveel mogelijk analyses te doen in een dier. Door een statistische power analyse en inrichting van de proefopzet wordt voorkomen dat er teveel of te weinig dieren worden gebruikt.

- 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.
- Uit ruime ervaring weten we dat in deze drie modellen de hartziekten gepaard gaan met disfunctie van de bloedvaten in het hart.
- Het beoogde muismodel van hartontsteking door virus infectie is een veelgebruikt model in de literatuur waarmee we zelf ook veel ervaring hebben. Bijna alle virus-geïnduceerde hartontsteking modellen zijn muismodellen. Het is een mild VM model en gaat gepaard met relatief weinig ongerief.
- Voor de hartontsteking door brandwonden en hartinfarct modellen kiezen we ratten, omdat de ontstekingsreactie die volgt na een brandwond of een hartinfarct sterk lijkt op die in mensen. Bovendien weten we dat in de ratten relatief kleine brandwonden voldoende zijn om hartontsteking te induceren, zonder bovenmatige schade aan het hart. In de hartinfarct ratten induceren we relatief kleine infarcten. Dit leidt niet alleen tot minder uitval en minder ongerief, maar dit type infarcten komen ook het meest voor bij mensen.

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

De dieren zullen zoveel mogelijk gegroepeerd gehuisvest worden om stress te verminderen. Daarnaast zal er voldoende kooiverrijking worden gegeven. Handelingen die onder anesthesie moeten worden uitgevoerd zullen zoveel mogelijk beperkt worden en zullen op die tijdstippen zoveel mogelijk worden gecombineerd met andere handelingen om het aantal keren anesthesie te beperken. Door het geven van pijnbestrijding wordt de mate van ongerief zoveel mogelijk beperkt. Indien humane eindpunten zijn bereikt, zal het dier uit de proef worden genomen. Alle handelingen worden door zeer ervaren personen uitgevoerd, wat zorgt voor minder ongerief bij de dieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 juli 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee