



Niet-technische samenvatting 20198844

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Aanpak van nadelige effecten van bloedtransfusies: verbetering van de efficiëntie en veiligheid van bloedtransfusies via ontrafeling van de schadelijke moleculaire mechanismen.
1.2 Looptijd van het project	1-11-2019 t/m 1-11-2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Transfusie, hemolyse, transfusie-gerelateerde acute long schade, TRALI

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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 of het welzijn van mens of dier
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek

- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- | | |
|--|---|
| 3. Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Bloedtransfusies worden op flinke schaal in verschillende klinische settings toegediend en zijn vaak levensreddend. Echter gebeurt het ook dat er ernstige klinische problemen optreden bij een bloedtransfusie. Een van de problemen is dat de getransfundeerde cellen onverwachts afgebroken kunnen worden, hetgeen de bloedtransfusie minder efficiënt maakt. Een ander probleem kan zijn dat er na een bloedtransfusie ernstige en levensbedreigende reacties tegen het lichaam kunnen optreden, bijvoorbeeld toenemende kortademigheid en acute longschade (transfusie-gerelateerde acute long schade; TRALI). Helaas zijn er geen behandelingen beschikbaar voor deze transfusiereacties. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is het verbeteren van de efficiëntie en de veiligheid van bloedtransfusies. Wanneer en hoe treden deze bloedtransfusie problemen precies op? Focus zal liggen op het ontrafelen van de moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de verminderde efficiëntie en veiligheid van bloedtransfusies. Deze inzichten kunnen uiteindelijk bijdragen aan het voorkomen van ernstige transfusiereacties, het verbeteren van diagnostiek en het ontwikkelen van nieuwe therapeutische middelen. |
| 3. Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het identificeren van moleculen die van invloed kunnen zijn op de efficiëntie van transfusie en die betrokken zijn bij transfusiereacties zoals TRALI. Dit kan leiden tot verbeterde protocollen voor bloedtransfusie, het uiteindelijk voorkomen van transfusiereacties, verbeterde diagnostiek en het ontwikkelen van nieuwe therapeutische middelen. Ook zullen moleculen en cellen worden getest die transfusiereacties zoals TRALI veroorzaken. |
| 3. Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er wordt gebruik gemaakt van muizen en ratten. Het maximum aantal van dieren is 10.336 muizen en 1148 ratten. Daarbovenop worden 8927 muizen gebruikt om de immunoreacties en moleculen tevoren in vitro te bestuderen dan wel om cellen te verkrijgen voor transfer experimenten in andere muizen. |
| 3. Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De dieren worden getransfundeerd met bloed, bloedvormende cellen, antistoffen of andere stoffen die aanwezig kunnen zijn in het transfusie-product. Als gevolg van deze behandeling kunnen de dieren matig angst of ongerief ervaren en mogelijk gewichtsverlies hebben. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd en als wordt opgemerkt dat ze ernstige pijn ervaren zullen ze worden gedood. |
| 3. Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De verwachting is dat de muizen lichte (46% van de muizen) tot matig (54% van de muizen) ongerief zullen hebben. De verwachting voor de ratten is dat ze matig (100% van de ratten) ongerief zullen hebben. Ernstig ongerief wordt niet verwacht in dit project. |
| 3. Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Aan het einde van de experimenten worden alle dieren opgeofferd om de activiteit van de getransfundeerde cellen te onderzoeken of om de ernst en aard van transfusiereacties zoals TRALI vast te stellen. |



4 Drie V's

4. **Vervanging**

- 1 Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Transfusie van cellen (of van andere componenten die aanwezig kunnen zijn in het transfusie product zoals bijv. antistoffen) resulteert na toediening in een complexe wisselwerking tussen bloedvaten, verschillende soorten cellen, receptoren en andere structuren, die nog niet volledig begrepen is. Dit is ook het geval in een transfusiëreactie zoals TRALI, een complexe en multifactoriële immunologische reactie. Deze studies kunnen alleen in intacte dieren worden uitgevoerd. In vitro studies met menselijke cellen of cellijnen kunnen deze complexe interacties niet vervangen. Ook is er geen computermodel beschikbaar die dergelijke studies in een levend dier kan voorspellen of nabootsen. Om deze reden wordt gebruik gemaakt van muizen en ratten.

4. **Vermindering**

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

Voor ieder experiment zijn berekeningen uitgevoerd om het minimum aantal dieren per groep vast te stellen dat nodig is om statistisch significante en biologische informatie te verkrijgen. Om verschillen te verminderen tussen experimenten worden inteelt muizen- en outbred ratten stammen gebruikt. Hierdoor vereisen de experimenten een kleiner aantal dieren om significante resultaten te bereiken. Het aantal dieren wordt ook verminderd door in de experimenten alleen cruciale tijdstippen van transfusie te bestuderen.

4. **Verfijning**

- 3 Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

In dit project worden voornamelijk muizen gebruikt, gezien de muis immunologisch goed gekarakteriseerd is en er tevens middelen beschikbaar zijn om deze immunologische processen te bestuderen (bijv. specifieke antistoffen). Een voorbeeld is ook het muismodel voor TRALI (waar we veel ervaring mee hebben), deze toont ook heel veel overeenkomsten met de humane TRALI reactie (betreffende de ernst, duur, aard van de reactie en ook de betrokken cel types). Bepaalde reacties bestuderen we in de rat omdat deze voor een meer robuuste response zorgt in desbetreffende experimenten (en die reacties in de rat meer vergelijkbaar zijn met de menselijke situatie).

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

Aangezien muizen en ratten sociale dieren zijn zullen de dieren in groepen worden gehuisvest om zoveel mogelijk stress te voorkomen. Alle dieren worden in een erkende faciliteit verzorgd met optimale omstandigheden en verzorging voor de dieren. Daarnaast worden de dieren zeer frequent gemonitord en wordt er gewerkt volgens door de faciliteit geaccordeerde SOPs (standard operating procedures).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	12-02-2020
Beoordeling achteraf	nee
Andere opmerkingen	-