



## Niet-technische samenvatting 20209665

## 1 Algemene gegevens

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project    | Stamcel therapie om versnelde atherosclerose te remmen                     |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Atherosclerose, hartinfarct; virale infectie; ontsteking; stamcel therapie |

## 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>Hartinfarcten vormen een van de belangrijkste oorzaken voor ziekte en overlijden wereldwijd. Ongezonde leefpatronen en vergrijzing zullen het aantal mensen met hart- en vaatziekten verder doen stijgen.</p> <p>Atherosclerose (aderverkalking) van de kransslagaders is de belangrijkste oorzaak van hartinfarcten. Bij atherosclerose ontstaan plaques in de wanden van bloedvaten, die als gevolg hiervan vernauwen. Dit zorgt voor een verminderde bloeddorstroom en een verminderde doorbloeding van organen. Bijna alle mensen ontwikkelen met het ouder worden in meer of mindere mate atherosclerose. Echter slechts een deel van de mensen krijgt daadwerkelijk een hartinfarct. Recente studies hebben laten zien dat hartinfarcten met name ontstaan door het instabiel worden van atherosclerotische plaques. Hierdoor kunnen plaques scheuren, waardoor een bloedprop (trombus) ontstaat die het bloedvat geheel afsluit en de doorbloeding blokkeert; een infarct.</p> |
|---|--|

Ontsteking speelt een cruciale rol bij het instabiel worden en het scheuren van atherosclerotische plaques. Aandoeningen die gepaard gaan met een sterk verhoogde activiteit van het immuunsysteem, zoals een hartinfarct zelf, of een virale infectie, leiden tot versnelde atherosclerose, verhoogde plaqueontsteking en als gevolg een significant grotere kans op het ontstaan van een hartinfarct. Er is op dit moment nog geen behandeling om deze versnelde atherosclerose te remmen.

In dit project willen we testen of we versnelde atherosclerose ten gevolge van een hartinfarct en virale infectie kunnen remmen met behulp van stamcel therapie.

Stamcellen zijn niet-gedifferentieerde cellen die o.a. in het beenmerg en in vetweefsel zitten. Omdat ze kunnen uitgroeien tot tal van verschillende typen lichaamscellen zijn stamcellen een veelbelovende therapie voor het vervangen van defecte of beschadigde weefselcellen. Daarnaast kunnen stamcellen worden gestimuleerd tot het uitscheiden van een breed scala aan eiwitten die de ontstekingsreacties kunnen remmen en weefselcellen kunnen beschermen. Deze uitgescheiden factoren worden ook wel het secretoom genoemd. Dit stamcel secretoom op zichzelf zou ook van belangrijke therapeutische waarde kunnen zijn.

In dit project willen we in celweek (in vitro) onderzoeken hoe we stamcellen kunnen stimuleren tot het produceren van een secretoom dat het beste ontstekingsreacties kan remmen en weefselcellen kan beschermen. Vervolgens willen we in diermodellen met een hartinfarct of met virale infectie onderzoeken of therapie van stamcellen, en hun secretoom alleen, versnelde atherosclerose kan remmen.

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

1. We verwachten met dit onderzoek wetenschappelijk inzicht te verkrijgen in het effect van stamceltherapie en stamcel secretoom op versnelde atherosclerose.  
2. Het maatschappelijk belang van dit onderzoek is de ontwikkeling van een nieuwe therapie om versnelde atherosclerose te voorkomen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden maximaal 580 muizen gebruikt.

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

Er zullen twee diermodellen als atherosclerosemodel worden gebruikt. Bij het hartinfarct muismodel wordt er een hartinfarct 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. Daarnaast wordt een virus muismodel gebruikt om de effecten van een virale infectie te onderzoeken, deze virus infectie kan zorgen voor gewichtsafname en futloos gedrag bij de muizen.

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

48.3% van de dieren zal terminaal ongerief ervaren en 51.7% van de dieren zullen maximaal matig ongerief ervaren.

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.
- Atherosclerose en atherosclerose versnelling zijn uitermate complexe processen, waarbij een interactie optreedt tussen de immuun cellen in het bloed en de bloedvatwand. Mede door deze complexiteit zijn er op dit moment geen celkweekmodellen voor atherosclerotische plaques en bloedvatontsteking. Daarnaast kunnen nieuwe behandelingen niet zomaar in mensen getest worden, vanwege de mogelijke bijwerkingen van de therapie. Daarom is het gebruik van een diermodel noodzakelijk.
- 
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Een statistische poweranalyse voorkomt dat er te veel proefdieren worden gebruikt. Omdat we aan het eind van de proef vele organen uitnemen en bewaren, kunnen deze worden gebruikt voor eventuele toekomstige analyses. Hiervoor zijn dan geen nieuwe dieren nodig.
- 
- 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.
- De twee muismodellen die hier als atherosclerosemodel worden gebruikt zijn veelgebruikte diermodellen om atherosclerose te bestuderen en daarom weten we hoe snel de atherosclerose zich ontwikkeld. Bovendien is atherosclerose versnelling als gevolg van zowel een hartinfarct en van een virale infectie in dit model aangetoond. Zo kunnen we de behandeling met de therapie op de juiste momenten starten. We gebruiken muizen omdat deze atherosclerose ontwikkelen dat qua ontstekingsrespons lijkt op die van de mens.
- 
- 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 gegroepeerd gehuisvest worden. Alle handelingen worden door ervaren personen uitgevoerd. Voordat de dieren meer dan matig ongerief ervaren zullen ze uit de proef worden genomen, op basis van de humane eindpunten.
- 

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16 juli 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee

