



Niet-technische samenvatting 20172144-1

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Herstel van lekkende haarvaten om de doorbloeding van organen te verbeteren en orgaanschade te voorkomen |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Microcirculatie, haarvaten, doorbloeding, lekkage, orgaanschade |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project. | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input checked="" 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>De allerkleinste bloedvaten in ons lichaam zorgen ervoor dat onze organen voedingsstoffen en zuurstof krijgen en afvalstoffen onze organen kunnen verlaten. Als de doorbloeding van deze haarvaten niet goed is, krijgen organen te weinig zuurstof en hopen afvalstoffen zich op in de organen. Dit kan zelfs zo erg worden, dat mensen schade aan hun organen krijgen en eraan overlijden.</p> <p>Een slechte doorbloeding van de haarvaten is kenmerkend bij ernstig zieke patiënten. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten die veel bloed hebben verloren, een grote operatie ondergaan of patiënten met hart- of long falen waarbij de functie van deze organen overgenomen wordt door een pomp en een kunstlong buiten het lichaam. Een slechte doorbloeding van de haarvaten in deze patiënten kan</p> |
|---|--|

leiden tot schade aan de nieren (1 op de 7 patiënten) en/of de longen (1 op de 6 patiënten).

Wij denken dat de doorbloeding verslechtert doordat de haarvaten gaan lekken. Gezonde bloedvaten hebben een speciale "binnenbekleding" die de vaten waterdicht houden. Beschadigde haarvaten kunnen gaan lekken doordat de binnenbekleding van de vaatjes te poreus wordt. Er bestaat momenteel geen behandeling gericht op het voorkomen of herstellen van de schade aan de haarvaten.

Door er voor te zorgen dat de haarvaten niet meer lekken hopen wij de doorbloeding van de haarvaten te herstellen en uiteindelijk de kans op schade aan de organen te verminderen.

Het onderzoek richt zich op het ontrafelen van de moleculaire systemen die betrokken zijn bij het lekken van de haarvaten. Als we in kaart hebben gebracht welke eiwitten belangrijk zijn dan gaan we vervolgens de activiteit van deze eiwitten stimuleren of remmen om te onderzoeken of we hiermee de doorbloeding kunnen herstellen.

Als dat mogelijk is dan onderzoeken we in het derde deel van ons onderzoek of er een positief effect is op langere termijn en de kans op orgaan falen vermindert.

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

Het wetenschappelijke belang van dit project is inzicht krijgen in de moleculaire systemen die betrokken zijn bij het lekken van de haarvaten tijdens ernstige ziekte. Met deze kennis kunnen nieuwe medicijnen ontwikkeld worden die ervoor zorgen dat de haarvaten minder lekken en de doorbloeding van de haarvaten verbetert. Het vergroten van deze kennis is essentieel, omdat verstoringen in de doorbloeding van de haarvaten een belangrijke voorspellende factor zijn voor het ontwikkelen van schade aan organen in ernstig zieke patiënten.

Het maatschappelijke belang van dit project is het optimaliseren van de behandeling van ernstig zieke patiënten met verstoringen in de doorbloeding van de haarvaten. Er is momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar die aangrijpt op de haarvaten, terwijl de laatste jaren is gebleken dat juist verstoringen in de haarvaten belangrijk zijn voor het ontwikkelen van orgaanschade in ernstig zieke patiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek worden maximaal 1878 muizen en $2374 + 884 = 3258$ ratten gebruikt.

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

De handelingen bij de acute experimenten vinden plaats onder adequate narcose en pijnstilling. Bij de lange termijn experimenten vinden de handelingen plaats onder narcose, maar zullen we dieren bijkomen uit de narcose, hetgeen met matig ongerief gepaard gaat. Verder kunnen deze dieren orgaan falen ontwikkelen.

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

Het ongerief voor de acute experimenten wordt ingeschat op minimaal. Voor de lange termijn experimenten wordt het ongerief ingeschat op matig ongerief. Dit geldt voor zowel de muizen als de ratten.

Tabel 1: percentage dieren met minimaal of matig ongerief

	Muis	Rat
Minimaal	95,8%	98,2%
Matig	4,2%	1,8%

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden na het experiment gedood onder algehele narcose en adequate pijnstilling en verschillende weefsels worden bewaard voor aanvullende analyses.

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.
- Het bestuderen van de haarvaten in ernstig zieke patiënten is zeer lastig vanwege de complexe interactie van diverse systemen in het lichaam, zoals de bloedstroom, de binnenbekleding van de haarvaten en het ontstaan van schade in de organen. Deze complexe interactie maakt vervanging van de dierproeven door celkweek onmogelijk, omdat er (nog) geen celkweek modellen zijn die deze complexe interactie nabootsen. Daarnaast is de toediening van de meeste interventies in patiënten nog zeer experimenteel, en zijn meer dierstudies nodig om de effecten op de doorbloeding van deze middelen te kunnen bestuderen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Er wordt naar gestreefd om zoveel mogelijk verschillende technieken in één dier te combineren, wat leidt tot vermindering van het aantal dieren. Daarnaast hebben wij gekozen voor technieken die in één dier op verschillende tijdstippen kunnen meten, zodat er geen extra groepen dieren nodig zijn. Ten slotte zijn het aantal dieren door een poweranalyse tot een minimum beperkt om wetenschappelijk goed onderbouwde conclusies te kunnen trekken.
- 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.
- Tijdens dit onderzoek hebben wij gekozen voor twee verschillende diermodellen. Voor het eerste diermodel kunnen wij geen kleinere dieren gebruiken dan de rat in verband met het circulerend volume van het dier. Voor het andere diermodel zijn zowel de rat als de muis wetenschappelijk erkend. Doordat de muis makkelijker genetisch te modificeren is dan de rat hebben wij voor de muis gekozen. Daarnaast hebben wij veel ervaring met deze diermodellen, waarmee onnodig lijden bij de dieren wordt voorkomen.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het mogelijke ongerief voor de dieren te voorkomen. Alle handelingen vinden plaats onder algehele narcose en adequate pijnstilling. Doding vindt plaats op humane wijze en onder volledige narcose, hetgeen het ongerief licht maakt. Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel. Ook zijn er humane eindpunten gedefinieerd om onnodig lijden te voorkomen, dit zal slechts zeer zelden nodig zijn (<1%).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

9 oktober 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging. Er wordt een bijlage aan het onderzoek toegevoegd.