



Niet-technische samenvatting 2015310

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | De invloed van nierfalen op weefselconstructie van bloedvaten |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | weefselconstructie, bloedvaten, nierfalen |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | ☒ Fundamenteel onderzoek |
| | ☒ Translationeel of toegepast onderzoek |
| | ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
| | ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | ☐ Hoger onderwijs of opleiding |
| | ☐ Forensisch onderzoek |
| | ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

3 Projectbeschrijving

- | | |
|--|---|
| <p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p> | <p>Steeds meer mensen krijgen last van nierfalen. Dit komt doordat mensen steeds ouder worden en omdat de medische zorg zo goed is geworden dat mensen langer kunnen leven ondanks medische problemen. Nierfalen is een ernstige ziekte met een grote invloed op het dagelijks leven en de levensverwachting van de patiënt. Bloedvaten bij patiënten met nierfalen kunnen uiteindelijk verstopt raken zodat er geen bloed meer bij weefsels kan komen. Dit leidt tot zuurstofgebrek, waardoor schade aan de weefsels ontstaat. De beste oplossing voor deze mensen is om een aangetast bloedvat te laten vervangen door een prothese. Dit is bijvoorbeeld voor hartkleppen al mogelijk maar bij bloedvaten nog niet.</p> <p>Een veelbelovende therapie is het maken van synthetische bloedvaten met behulp van weefselconstructie. Daar is al veel onderzoek naar gedaan, maar dat onderzoek tot nu toe is gedaan bij gezonde dieren. In ons onderzoek willen we kijken of deze weefselconstructie bij zieke dieren ook een goede behandeling kan zijn. Dit is belangrijk om te bekijken of deze therapie uiteindelijk in zieke mensen kan worden toegepast.</p> |
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | <p>Het wetenschappelijke belang van onze project is om te onderzoeken welke verschillen er zijn in ontsteking en wondheling bij ziekte (nierfalen) en gezondheid. Er is een toename in bewijs dat het immuunsysteem anders werkt bij nierfalen maar ook dat deze mensen aangetaste bloedvaten hebben. Wij willen graag weten wat er dan precies anders is en of dit wellicht invloed heeft op de therapie.</p> <p>Het maatschappelijke belang daarvan is om te beoordelen of de nieuwe therapie 'weefselconstructie' geschikt is voor mensen met nierfalen. Wellicht moet de therapie aangepast worden aan de patiënt. Hiermee verwachten wij uiteindelijk de zorg voor de patiënt verbeteren. We kunnen dan zieke mensen helpen hun welbevinden te verbeteren door een verstopt bloedvat te vervangen.</p> |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> | <p>Voor dit onderzoek zullen wij zowel ratten als muizen gebruiken, zowel wild-type als genetisch gemodificeerde dieren.</p> <p>Ratten wild-type voor het project: 694</p> <p>Ratten wild-type voor training: 150</p> <p>muizen zonder immuunsysteem: 1206</p> |
| <p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> | <p>De ratten ondergaan een operatie waarbij we delen van de nieren verwijderen. Bij muizen zonder immuunsysteem zullen we gaan kijken hoe het proces verloopt waarbij ingespoten menselijke immuuncellen een bloedvat herstellen. Daarnaast zullen we ook muizen nierfalen ontwikkelen door ze een hormoon en veel zout te geven waardoor ze hoge bloeddruk en nierschade ontwikkelen.</p> |

Om bij te kunnen houden hoe ziek de dieren zijn, zal af en toe bloed worden afgenomen, bloeddruk worden gemeten of urine worden afgenomen. Alle dieren zullen daarnaast, onder volledige verdoving, een synthetisch bloedvat krijgen, waarbij een stukje van hun eigen bloedvat verwijderd wordt. Omdat het belangrijk is dat de dieren goed herstellen, zullen ze tijdens de proeven nauwlettend in de gaten worden gehouden en tevens wordt er na alle operaties pijnstilling aan de dieren gegeven.

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

Ratten voor training: Terminaal, alle handelingen worden verricht onder verdoving
Ratten in proef: matig ongerief (totale lengte proef >6 weken)
muizen zonder immuunsysteem: matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen aan het eind van de proef gedood worden om het geconstrueerde weefsel te kunnen onderzoeken. Daarnaast zullen we ook naar andere organen kijken, om te bestuderen wat het effect op de algemene gezondheid is.

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.

Tijdens dit project maken we ook gebruik van alternatieven voor dierproeven. Zo brengen we immuuncellen uit gezonde mensen in kweek samen met een prothese om te bekijken hoe cellen de prothese bedekken en afbreken. Ook willen wij in de toekomst gebruik maken van immuuncellen van mensen met nierfalen. Deze resultaten zullen het onderzoek met proefdieren ondersteunen. Wel is het nodig om dierproeven te gebruiken om het immuunsysteem te kunnen bestuderen. Zo kunnen we naar de aanwezigheid van verschillende soorten ontstekingscellen kijken, begrijpen hoe het herstel en afbraak van het synthetisch bloedvat verloopt en hoe de rest van het lichaam daarop reageert. In kweek kunnen we deze complexe processen niet nabootsen en dus blijven dierproeven essentieel onderdeel van het project voordat we deze vaatprothesen kunnen gaan testen bij mensen.

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

Als eerste zullen we voor het begin van de proeven statistische berekeningen doen die ons vertellen hoeveel dieren er nodig zijn. In de onderzoeksgroep is veel ervaring met operaties op kleine proefdieren, waardoor we niet alleen het aantal dieren kunnen beperken maar ook het ongerief kunnen beperken. Er zijn verschillende momenten in het project ingebouwd die kunnen dienen als 'stop-moment'. Op het moment dat een proef niet verloopt zoals verwacht, zal deze worden stilgezet.

4.3 Verfining

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 voorgestelde proeven zullen worden uitgevoerd op zowel de muis als de rat. Op beide diersoorten is heel veel onderzoek gedaan en in onze onderzoeksgroep is zowel veel ervaring met het werken met beide soorten als met de operaties. Wij vinden het echter ook belangrijk dat toekomstige onderzoekers goed getraind zijn in de operaties. Daarom bieden wij aan studenten en werknemers binnen dit project de mogelijkheid om training te ondergaan om operaties te leren bij de rat. Zo gaat belangrijke kennis niet verloren en kan iedereen optimaal samenwerken om het ongerief van de dieren te minimaliseren.

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

We verwachten dat er matig ongerief bij de dieren kan ontstaan. Daarom zal na alle operaties pijnstilling gegeven worden aan de dieren. Vanzelfsprekend zullen de dieren tijdens de operatie voldoende verdoving krijgen en worden de operaties uitgevoerd door goedgetraind personeel.

Het getrainde personeel zal de dieren tevens nauwlettend in de gaten houden. Wanneer dieren niet goed lijken te herstellen na een operatie, zijn er verschillende maatregelen die genomen kunnen worden, zoals aanpassen van dieet, extra pijnstilling of tijdelijk apart huisvesten. Ook zal na het vervangen van het bloedvat regelmatig gecheckt worden hoe de doorbloeding bij de dieren is, om er zeker van te zijn dat alle weefsels voldoende zuurstof krijgen. Mocht een dier desondanks in conditie verslechteren dan zal het pijnloos worden gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 december 2015

Beoordeling achteraf

