



Niet-technische samenvatting 2016540-4

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Multipotente Volwasse Voorganger stamcel therapie voor globale perinatale asfyxie
1.2 Looptijd van het project	01/06/2016-31/05/2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Perinatale asfyxie, stamcel, gedrag, behandeling, hersenbeschadiging

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of multipotente volwasse voorganger stamcellen – een type stamcel dat voortkomt uit volwassen beenmergcellen – gebruikt kunnen worden in het herstellen van hersenschade bij vroeggeboren zuigelingen die tijdens de geboorte zuurstofgebrek hebben ondervonden. Zij ontwikkelen vaak gedrags-, bewegings- en geheugenproblemen op latere leeftijd. Op dit moment is behalve therapeutische koeling bij voldragen pasgeborenen geen therapie die gebruikt kan worden bij deze zuigelingen, en stamceltherapie kan een veelbelovende nieuwe strategie zijn. We zullen meten of de behandeling het gedrag, het geheugen en de bewegingen in ratten verbetert en of de behandelde ratten een betere ontwikkeling van de hersenen en minder algemeen en hersenontsteking hebben gedurende de kindertijd, jongvolwassenheid en op volwassen leeftijd. We willen ook bekijken hoe de stamcellen de hersenschade herstellen om zo meer te leren over de mechanismen van herstel van hersenschade. Daarnaast kijken we wat
---	---

zuurstofgebrek en stamceltherapie doen met eiwitten in de hersenen die zijn geassocieerd met bewegingsstoornissen op latere leeftijd, zoals de ziekte van Parkinson.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Als de stamcellen veilig en effectief zijn in ons rattenmodel, hebben ze de potentie om deze therapie verder te ontwikkelen voor menselijke medicatie. Tenslotte hopen we te zien of zuurstofgebruik tijdens de geboorte veranderingen in eiwitten kan veroorzaken die leiden tot de ziekte van Parkinson en of het beloop van deze ziekte beïnvloed kan worden. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | We zullen maximaal 1272 pasgeborene ratten gebruiken vanaf de geboorte tot de leeftijd van 6 a 12 maanden. Deze dieren zullen komen uit maximaal 106 zwangere moederratten. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De experimenten van zuurstofgebrek bij de geboorte zijn ernstig voor zowel de moeder als de pups. Om de menselijke situatie na te bootsen wordt tijdens de geboorte bij de drachtige ratten het zuurstofgebrek kunstmatig opgewekt. We zullen op de leeftijd van 2 weken bepalen of de toegediende stamcellen de hersenen bereikt hebben en of deze de (structurele) hersenschade verminderd hebben. De overlevende pups ondergaan hierna een test van hun geheugen, bewegingen en algemene angstgedragingen tijdens de kindertijd en jongvolwassenheid. Aan het einde van deze onderzoeken zullen we deze dieren op een humane manier doden. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | <ol style="list-style-type: none">1. 75% ernstig ongerief *2. 25 % mild tot matig ongerief <p>*De interventie gedurende de geboorte is ernstig voor moeder/foetussen/pasgeborene, maar is nodig om de klinische situatie na te bootsen.</p> |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De ratten zullen op een humane manier worden gedood aan het einde van het experiment zodat we hun hersenen kunnen onderzoeken om zo te kunnen bekijken of de stamceltherapie de hersenschade die was veroorzaakt door het zuurstofgebrek heeft verbeterd. |

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. | We hebben levende organismen nodig aangezien zuurstofgebrek tijdens de geboorte een complex proces is dat gevolgen heeft voor het hele lichaam en omdat al deze gevolgen hun effect kunnen hebben op de hersenontwikkeling. We willen ook bekijken of de behandeling de angstgedragingen, het geheugen en de bewegingen verbetert, dus we hebben een diermodel nodig om dit te kunnen monitoren. Geïsoleerde groepen cellen geven ons niet dezelfde diepgang aan informatie. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal | <ol style="list-style-type: none">1. Om te kunnen bepalen hoeveel dieren minimaal nodig zijn voor een statistisch significante uitkomst, zijn powerberekeningen uitgevoerd.2. De resultaten van de acute experimenten (14 dagen na de geboorte) zullen onze uiteindelijke behandelingsstrategie bepalen. We zullen de chronische (lange termijn en gedragsexperimenten) |

dieren wordt gebruikt.

slechts met de beste route van toediening (intranasale of systemische) en het beste doseringsschema doorzetten om zo gering mogelijke aantal dieren te gebruiken.

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.

We gebruiken een gevalideerd rat model van zuurstofgebrek rond de geboorte (perinatale asphyxie) waar onze groep jaren ervaring mee heeft en wat gepubliceerd is in meerdere geïndexeerde wetenschappelijke artikelen. Dit model ligt dicht bij de situatie van het ervaren van zuurstoftekort bij menselijke baby's en de therapieën die blijken te werken in deze modellen hebben een vrij goede kans om ook te werken op menselijke baby's. In tegenstelling tot grotere dieren (biggetjes, schaap), kan een rat model tot een volwassene leeftijd langdurig onderzocht en geëvalueerd worden. Het is ook niet mogelijk om fruitvliegjes of ongewervelden te gebruiken, aangezien hiermee niet kan worden bepaald of deze therapie geschikt is om voor klinische onderzoeken bij humane baby's te gebruiken.

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

De experimenten zullen gedaan worden door ervaren onderzoekers om zo het leed en de stress bij de dieren te minimaliseren. We zullen de overlevende pups monitoren na het zuurstofgebrek en ervoor zorgen dat ze genoeg voeding krijgen. Pups die aangetast zijn en onvoldoende eten, ondergaan euthanasie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee