



Niet-technische samenvatting 2016635

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van het afweer systeem bij orgaan falen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Afweer systeem, Inflammatie, Orgaan schade, Transplantatie

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)	Transplantatie is de enige beschikbare effectieve behandeling bij verlies van orgaan functie. Jaarlijks worden er in Nederland rond de 1250 mensen getransplanteerd, waarvan nier en levertransplantaties de overgrote meerderheid vormen. Wereldwijd gaat het om ruim 100.000 transplantaties per jaar. De beschikbaarheid van donororganen is echter ontoereikend om alle patiënten die een orgaan nodig hebben te kunnen helpen. Momenteel wachten er in Nederland rond de 1000 mensen op een orgaan en ongeveer
---	---

150 van hen zal komen te overlijden voordat er een orgaan beschikbaar is.

Patiënten die getransplanteerd zijn moeten levenslang afweeronderdrukkende medicatie gebruiken om verlies van het getransplanteerde orgaan te voorkomen. Deze medicatie is met name gericht op het onderdrukken van T cel activiteit en is effectief om acute afstotingsreacties te onderdrukken. Dit type afstotingsreactie bouwt op in de loop van enige dagen tot weken en leidt zonder ingrijpen meestal tot transplantaat verlies. Echter, de huidige afweeronderdrukkende medicatie gaat bij langdurig gebruik gepaard met aanzienlijke bijwerkingen, zoals nierschade en een verhoogde kans op infecties. Transplantatie patiënten hebben een verhoogd risico op verschillende typen tumoren. Er is dus behoefte aan afweeronderdrukkende medicijnen die minder bijwerkingen met zich meebrengen.

Daarnaast is de huidige afweeronderdrukkende medicatie niet effectief tegen chronische afstotingsreacties, welke jaren na transplantatie leiden tot verlies van getransplanteerde organen. De levensduur van een getransplanteerd orgaan is daardoor beperkt. De levensduur van een nier van een overleden donor is gemiddeld rond de 10 jaar.

Afweer reacties spelen ook een belangrijke rol in het falen van niet getransplanteerde organen. Orgaanschade opgelopen door verwonding, schadelijke stoffen of erfelijke en andere onderliggende ziekte leidt tot ontstekingen in de organen. Deze ontstekingen verergeren de orgaanschade waardoor er een vicieuze cirkel ontstaat. Uiteindelijk kan dit leiden tot orgaanfalen en behoefte aan een transplantaat.

In dit project willen we de effecten van nieuwe therapieën gebaseerd op cellen en natuurlijke eiwitten op ontstekingsprocessen en het herstel van beschadigde organen onderzoeken. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën die de levensduur van zowel zieke als getransplanteerde organen verlengen en daarmee de behandelopties voor patiënten met orgaan falen vergroten.

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

In dit project zullen de effecten van cellen en natuurlijke eiwitten op ontstekingsprocessen en regeneratie van organen onderzocht worden. Dit zal leiden tot nieuwe inzichten in behandel methoden voor orgaan falen. De onderzoeksresultaten kunnen een wetenschappelijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van cel therapie en natuurlijke eiwit therapie in andere geneeskundige gebieden waar de hier onderzochte mechanismen ook een rol spelen.

Patiënten met orgaan falen staan vaak zo lang op de wachtlijst dat een aanzienlijk deel van hen overlijdt voordat er een orgaan aanbod is (rond de 15%, afhankelijk van het orgaan en leeftijd). Talloze campagnes gericht op het werven van meer donoren hebben onvoldoende resultaat opgeleverd. Een

andere manier om de wachttijsten te verkorten is het verminderen van de behoefte aan donor organen. Dit kan door zieke organen te herstellen en de levensduur van getransplanteerde organen te verlengen. Deze mogelijkheden zijn de insteek van dit project

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd worden in totaal maximaal 3412 muizen gebruikt.

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

Bij de proefdieren in dit project zal orgaan schade geïnduceerd worden door specifieke activatie van het afweer systeem. Dit leidt tot ontstekingsreacties in de lever of de nier. Hierdoor zal de vitaliteit van de dieren verminderen, ze zullen mogelijk minder eten en minder bewegelijk zijn. Ontstekingsreacties kunnen ook pijn veroorzaken. De mate van schade zal zo afgestemd worden dat deze niet tot ernstig ongerief of mortaliteit zal leiden. Een groep dieren zal een huidtransplantatie ondergaan. Dit leidt tijdelijk tot pijn en tot verminderde bewegingsmogelijkheden vanwege de drukverbandjes die nodig zijn om de transplantaten goed te laten hechten.

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

Het verwachte discomfort is licht in 34% en matig in 66% van de dierproeven. In 3% van de dierproeven worden dieren gedood voor de isolatie van organen en weefsels zonder dat daar een experimentele procedure aan vooraf gaat (licht ongerief).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.

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.

Voorafgaand aan deze dierproeven, is in het laboratorium uitvoerig onderzocht hoe de te testen cellen en natuurlijke eiwitten reageren met cellen van het afweersysteem en met cellen in de organen. Orgaan schade en orgaan herstel processen zijn echter niet na te bootsen in een kweekbakje en hiervoor zijn dierproeven de enige mogelijkheid. Het belangrijk te weten waar cellen heen bewegen na toediening en hoe lang ze blijven leven. Dit is alleen te bestuderen in een dierproef.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden

Voorafgaand aan een studie wordt de benodigde groepsgrootte statistisch

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

geschat. Door gebruik te maken van dieren met dezelfde erfelijke achtergrond, van dezelfde leeftijd en vrij van ziekteverwekkers wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Cellen en eiwitten welke niet effectief zijn in 2 modellen zullen niet in de andere modellen getest worden

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 muis is voor dit onderzoek het meest geschikt omdat afweerreacties en herstel processen goed beschreven zijn in de muis. Bovendien zijn er voor de muis voldoende reagentia beschikbaar om deze processen te bestuderen. De muis is klein en daarom zijn slechts kleine hoeveelheden cellen of eiwitten nodig. Er zijn muizenmodellen beschikbaar met een humaan afweer systeem waarmee interacties tussen humane transplantaten en humane afweercellen bestudeerd kunnen worden. De modellen die we in dit project gebruiken behoren tot de meest relevante en reproduceerbare beschikbare modellen. De behandelingen zijn goed uitvoerbaar waardoor ongerief of mislukking door nog niet geoptimaliseerde procedures grotendeels wordt vermeden.

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

Verzorging en behandeling van dieren worden uitgevoerd door deskundig personeel. Waar mogelijk worden handelingen binnen deze dierproeven uitgevoerd onder narcose. Bij mogelijk pijnlijke behandelingen wordt bovendien pijnstilling toegepast.

Door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking zorgen we voor een optimale borging van het dierenwelzijn binnen de mogelijkheden van het onderzoek

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 april 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee