

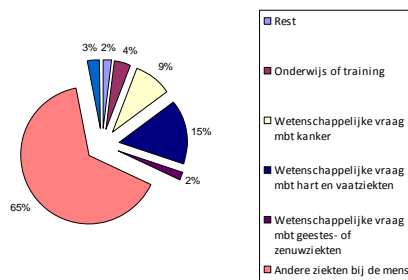
Dierexperimenteel onderzoek in het AMC: hoe en waarom

In het AMC wordt veel wetenschappelijk onderzoek gedaan. Dat gebeurt om kennis te verwerven waarmee allerlei – vaak ernstige – aandoeningen beter kunnen worden behandeld, of zelfs helemaal zijn te voorkomen. Sommige belangrijke kennis is alleen te verwerven met dierproeven. We proberen er alles aan te doen om het aantal dierproeven en het ongemak voor dieren zo beperkt mogelijk te houden.

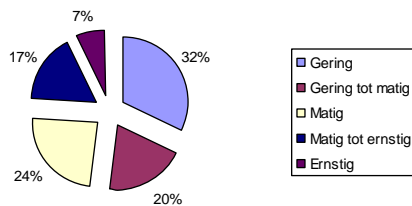
Dierproeven ten behoeve van AMC-onderzoek worden uitgevoerd in het het Animal Research Institute AMC (ARIA). Zoals de Wet op de dierproeven voorschrijft, mogen zulke proeven uitsluitend worden uitgevoerd na een positief advies van de Dierexperimentencommissie AMC. Ook moet de Raad van Bestuur AMC het protocol hebben goedgekeurd.

De dierproeven die in het AMC worden uitgevoerd, zijn overwegend gericht op het beantwoorden van wetenschappelijke vragen over onder meer kanker, hart- en vaatziekten en geestes- of zenuwziekten. Ook in het onderwijs worden dierproeven gedaan. Door onderzoekers die bepaalde technieken moeten aanleren, en door chirurgen en plastisch chirurgen die technieken eerst op dieren moeten oefenen voor ze die bij mensen mogen toepassen. Het dierenleed bij die laatste toepassing is relatief klein. Dat komt omdat de operaties onder narcose worden uitgevoerd: aansluitend worden de dieren pijnloos gedood.

Doelen van de dierproeven in het AMC



Mate van leed dat de dieren (in procenten) hebben ondergaan



Proefdierenbedrijf AMC (ARIA)

Het ARIA (proefdierenbedrijf AMC) werkt facilitair: het ondersteunt onderzoeks- en onderwijsprojecten waarbij proefdieren worden gebruikt, in overeenstemming met de hiervoor geldende professionele normen. Zorg voor het welzijn van proefdieren, klantgerichtheid, het verhogen van vakinhoudelijke kennis bij uitvoerenden en het informeren van het algemene publiek staan centraal.

Het ARIA hecht aan kwaliteit, dus ook aan verantwoord gebruik van proefdieren. Openheid en transparantie - waar op verantwoorde wijze mogelijk – zijn daarbij kernbegrippen. Een belangrijk kwaliteitsinstrument is het laten beoordelen van de ARIA-diensten door onafhankelijke derden. Van overheidswege worden kwaliteitsbeoordelingen onder andere uitgevoerd door de Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (Centrale handhaving Dierproeven).

Daarnaast werkt het ARIA aan de invoering van een kwaliteitssysteem dat is gebaseerd op de ISO 9001norm en de richtlijnen van AAALAC International. AAALAC richt zich op de zorg voor proefdieren en de mensen die met proefdieren werken. Hierbij wordt aandacht besteed aan de totale keten van het in-life-deel van een dierexperiment, inclusief DEC, proefdierdeskundige, de biologische veiligheid, veilig werken en de onderzoekslaboratoria.

Dierexperimentencommissie AMC

De Dierexperimentencommissie van het AMC beoordeelt ethische aspecten van alle projecten waarbij met proefdieren wordt gewerkt. Zij bestudeert voorgenomen onderzoek zoals dat in onderzoeksplannen wordt beschreven. Daarbij gaat de commissie na of de mate van leed van een proefdier opweegt tegen zowel het wetenschappelijke en maatschappelijke belang als de haalbaarheid van het onderzoek. Een belangrijk onderdeel van de ethische

toetsing is dat wordt nagegaan of de 3 V's (vermindering, verfijning, vervanging) zo goed mogelijk worden toegepast.

Samenstelling

De Dierexperimentencommissie bestaat uit deskundigen op het gebied van dierproeven, van alternatieven voor dierproeven, van proefdieren en hun bescherming en van ethische toetsing. De voorzitter van de commissie en twee van de andere leden zijn niet verbonden aan het AMC

Uitgangspunten

Bij haar afwegingen hanteert de commissie uitgangspunten die zijn ontleend aan het werk van ethicus Henriëtte Bout (Bout, 2009):

- tegenover ernstig ongerief of leed van dieren hoort zowel een groot maatschappelijk belang te staan als een groot wetenschappelijk belang om de handeling als moreel juist te bestempelen;
- tegenover matig ongerief of leed van dieren hoort een groot maatschappelijk of wetenschappelijk belang te staan om de handeling als moreel juist te bestempelen;
- tegenover gering ongerief of leed van dieren hoort minstens voldoende wetenschappelijk belang aanwezig te zijn om de handeling als moreel juist te bestempelen.

Taken

De proefdierdeskundigen van de Dierexperimentencommissie houden toezicht op het welzijn van proefdieren. Artikel 14 van de Wod en artikel 6 en 18 van het Dierproevenbesluit schrijven voor hoe ze dat moeten doen: door dierproeven bij te wonen en door advies te geven op proefdierkundig gebied. Het gaat om adviezen over bijvoorbeeld narcose, pijnbestrijding, toediening van stoffen en over allerlei ingrepen bij en handelingen aan dieren. Hun adviezen zijn gericht aan alle medewerkers die betrokken zijn bij dierproeven. Verder werken de proefdierdeskundigen mee aan het geven van informatie over het uitvoeren van dierproeven aan studenten, scholieren en andere geïnteresseerden.

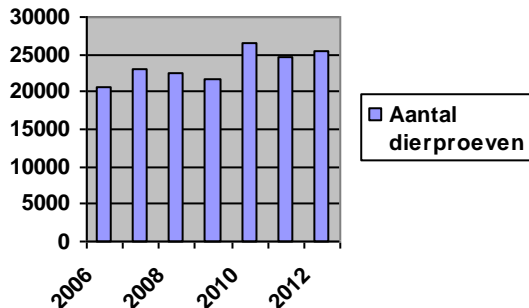
Voor meer informatie over de Dierexperimentencommissie: zie het jaarverslag van de commissie. [\[link\]](#)

Alternatieven voor proeven met dieren

In het AMC wordt voortdurend gezocht naar manieren om het aantal gefokte proefdieren zo beperkt mogelijk te houden en fokoverschotten terug te dringen. Daarom beheren de deskundige medewerkers van het ARIA het fokken van alle proefdieren, onder meer door onderzoekers daarbij te begeleiden.

Recente cijfers

In 2011 zijn in het AMC 24693 dierproeven gedaan (= dieren in een proef gebruikt). Dat betekent een daling van 6,9% ten opzichte van 2010. In 2012 zijn 25380 dierproeven gedaan; een stijging van 2,7% ten opzichte van 2011.



Grafiek 1 Totaal aantal dierproeven van 2006 tot en met 2012

Recente activiteiten

Dierexperimentencommissie

Driemaal hebben de proefdierdeskundigen van de Dierexperimentencommissie in 2011 en 2012 de cursus Proefdierkunde gegeven, onderdeel van de opleiding van onderzoekers die dierproeven gaan uitvoeren. De cursus wordt verzorgd in samenwerking met de Universiteit van Amsterdam, de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen, het Nederlands Kanker Instituut en de Vrije Universiteit Amsterdam.

ARIA

Om up-to-date-faciliteiten beschikbaar te hebben, is besloten de bestaande proefdierfaciliteit voor knaagdieren uit te breiden met nieuwe voorzieningen voor middelgrote dieren, voor dierproeven met micro-organismen en voor dierproeven met radioactieve stoffen. Een aanmerkelijk deel van deze voorzieningen is in 2010 in gebruik genomen.

Naast die investeringen in voorzieningen is in 2010 veel tijd besteed aan 'opleiding': extern in samenwerking met collega-proefdierinstellingen en MBO-agrarische opleidingen, intern door het onderhouden en uitbreiden van kennis én vaardigheden van uitvoerenden. Hierdoor kon de biotechnische ondersteuning die aan onderzoekers wordt geleverd verder worden uitgebreid, ten gunste van de uitvoeringskwaliteit van dierexperimenten.

Mede door versoepeling van de wetgeving op het gebied van genetische modificatie van proefdieren konden ook twee andere kerntaken worden geïntensiveerd: het genereren van genetisch gemodificeerde knaagdieren en het cryopreserveren en rederiveren van muizenstammen. Een en ander gebeurde in

nauwe samenwerking met de AMC- afdeling Anatomie, Embryologie & Fysiologie.

Het ARIA en de proefdierdeskundigen werkten in 2010 en 2011 mee aan opleidingen van MBO- en HBO-studenten. Ook werd meegewerkt aan rondleidingen in de dierverblijven, gecombineerd met voorlichting aan havoscholieren van het Montessori Lyceum in Amsterdam, studenten medische biologie, deelnemers van de opleiding proefdierkunde (ex art. 9 Wod), medewerkers van de Bloedbank, van de Vrije Universiteit, het Coronel Instituut en studenten van het Wellant College. Na de rondleiding hebben deze bezoekers in een open gesprek van gedachten gewisseld met medewerkers, het hoofd van het ARIA en/of de proefdierdeskundige. Journalistiek is het ARIA in beeld geweest in het AMC-personeelsblad Status (Status 7: OK-kamers grote dieren voor opleiding chirurgen), in YES! (2010 week 20: 'Banen met een brandmerk') en in het afstudeerproject 'Rat' van Arjan Schuitman (<http://www.arjanschuitman.nl/>).

Het ARIA heeft bijdragen geleverd aan openheid, transparantie en/of het verbeteren van het welzijn van proefdieren door middel van onder andere:

participatie in opleidingen

- MBO-niveau: Clusius College (Alkmaar) en Helicon (Nijmegen): Dierverzorging niveau 3 en 4, biotechniek
- HBO-niveau: Van Hall Instituut (Leeuwarden), HLO (Hoger Laboratorium Onderwijs)
- Academisch niveau: cursus Proefdierkunde (ex art.9 Wod) van de Radboud Universiteit Nijmegen, van de Universiteit Maastricht en van het AMC/UvA, cursus Macroscopic; microscopic and pathologic anatomy of the mouse.

participatie in externe activiteiten

- deelname aan Dialoog, een overlegstructuur waarin dierenbeschermingsorganisaties en personen uit het proefdierveld op basis van wederzijds respect onderwerpen bespreken en uitdiepen
- deelname aan TRAIN (Three R's Alternatives Initiating Network). TRAIN bestaat uit individuen die zich uit persoonlijke betrokkenheid en op persoonlijke titel inzetten voor de verbetering van het welzijn van proefdieren, met als doel vanuit haar specifieke kennis en ervaring het verantwoord omgaan met proefdieren te bevorderen. Inbegrepen daarbij is het stimuleren van initiatieven die het gebruik van proefdieren kunnen doen verminderen, kunnen vervangen en/of verfijnen
- deelname aan internationale AAALAC-site-visits ter accreditatie van vooraanstaande proefdierfaciliteiten (www.aaalac.org)

- deelname aan de Centrale Commissie Dierproeven, een adviesorgaan van de minister van VWS

Dierproeven in het AMC: bij welk wetenschappelijk onderzoek?

Tytgat Instituut voor Lever- en Darmonderzoek AMC

In het Tytgat Instituut voor Lever- en Darmonderzoek worden dierproeven uitgevoerd in het kader van de hieronder beschreven onderzoekslijnen.

Erfelijke Cholestase (galstuwing)

Erfelijke afwijkingen in galuitscheiding vormen een groep van zeldzame maar zeer ernstige leverziekten. Met behulp van transgene muismodellen waarin genen, betrokken bij galuitscheiding, zijn uitgeschakeld onderzoekt het Tytgat Instituut het mechanisme van deze ziekten. Sommige van deze diermodellen leveren ook belangrijke informatie over de klaring (uit het bloed verdwijnen) van geneesmiddelen en toxines.

Cholestatische jeuk

Cholestatische jeuk is een van de belangrijkste symptomen bij chronische cholestase en vormt een enorme belasting voor de patiënt. In een diermodel met erfelijke cholestase onderzoekt het Tytgat Instituut het moleculair mechanisme van dit raadselachtige fenomeen.

Gentherapie

Levertransplantatie is momenteel de enig mogelijke therapie voor een aantal aangeboren leverziekten. Het is een zeer zware ingreep voor een afwijking waarbij slechts één gen ontbreekt. Met behulp van virusvectoren die het ontbrekende gen overbrengen, worden in een ratmodel de mogelijkheden voor gentherapie bij een aangeboren leverziekte onderzocht. Op basis van deze experimenten zal in 2012 een klinisch trial van start gaan.

Vette lever

Leververvetting is een zeer veel voorkomend verschijnsel bij mensen met overgewicht. Het vergroot de kans op ontsteking en verbindweefseling van de lever. In muismodellen met overgewicht wordt het proces van leververvetting en de daarop volgende ontsteking bestudeerd. Ook wordt onderzocht op welke wijze eiwit (aminozuren) in de voeding kan beschermen tegen de nadelige effecten van een hoog-vetdieet.

Inflammatoir darmlijden

De ziekte van Crohn en ulceratieve colitis zijn zeer ernstige chronische aandoeningen, die worden veroorzaakt door een 'onbalans' in het immuunsysteem van de patiënt. Vele aspecten van deze ziekten zijn nog

onduidelijk en efficiënte therapie ontbreekt daardoor. In verschillende (transgene) muismodellen wordt de rol van onderdelen van het immuunsysteem onderzocht.

Postoperatieve ileus

Na buikoperaties komt het vaak voor dat de darmen geruime tijd stilliggen, wat een aanzienlijke belasting kan betekenen voor de herstellende patiënt. In het laboratorium wordt in muismodellen met name gekeken naar de rol van darminnervatie (zenuwwerking in de darmen) en mestcellen.

Prikkelbare-darmsyndroom (PDS)

PDS is een chronische darmstoornis, die ongeveer 15% van de bevolking treft en waarbij de motiliteit (vermogen om spontaan te bewegen) van de darm is verstoord. Dit gaat gepaard met buikkachten en afwijkende stoelgang. In een stressmodel met ratten wordt de rol van mestcellen in de darmmotiliteit bij deze ziekte onderzocht.

Klinische Immunologie en Reumatologie

Binnen de afdeling Klinische immunologie en reumatologie wordt onderzoek gedaan naar ontstekingen van de gewrichten. De aandacht gaat in het bijzonder uit naar reumatoïde artritis (RA) en spondyloartritis (SpA), twee vormen van chronische inflammatoire artritis. RA wordt gekarakteriseerd door ontsteking van de perifere gewrichten (zoals vingers, polsen, enkels en knieën) en de afbraak van kraakbeen en bot.

Bij SpA treedt net als bij RA ontsteking op van de perifere gewrichten en afbraak van kraakbeen en bot. Daarnaast wordt deze aandoening gekenmerkt door ontsteking van de ruggengraat (spondylitis) en het sacro-iliacaal gewricht, dat is het gewricht dat de verbinding tussen de wervelkolom en de benen vormt. Naast de ontsteking en botafbraak vindt er in de gewrichten van SpA-patiënten ook overmatig botaanmaak plaats, zowel in de rug als perifeer, wat leidt tot vergroeiingen en inflexibiliteit van onder andere de ruggenwervels. De klachten die RA- en SpA- patiënten hebben zijn ernstig van invloed op hun kwaliteit van leven.

De oorzaak van beide aandoeningen is grotendeels onbekend en behandelingen zijn niet altijd effectief. Patiënten krijgen pijnstillers en ontstekingsremmers, zoals NSAIDs of DMARDs, wat de ziekte enigszins kan remmen maar niet stopt. Indien patiënten niet op deze medicijnen reageren, worden ze behandeld met zogeheten 'biologicals'. Dit zijn antilichamen of oplosbare receptoren die bijvoorbeeld specifiek tumornecrosis factor (TNF) blokkeren. De behandeling met anti-TNF heeft echter nadelen: maar 50% van de RA- en SpA-patiënten heeft er baat bij. Bovendien remt anti-TNF alleen de ontsteking en de botafbraak, en niet de botaanmaak. Terwijl die bij SpA-patiënten uitermate

belangrijk is. Ten slotte is het een erg dure behandelmethod, met een lage kosteneffectiviteit. Nieuwe behandelmethoden zijn nodig om de klachten van de patiënten te minimaliseren of zelfs te doen verdwijnen.

Het belang van onderzoek naar beide aandoeningen is daarom groot. Naast het onderzoek dat binnen deze afdeling gedaan wordt in klinische trials en in vitro met patiëntenmaterialen, zoals bloed en ontstoken synovium, zijn diermodellen nodig om de ziekteprocessen volledig te kunnen bestuderen. De focus ligt bij de drie pathologische processen die plaats vinden in SpA en RA: ontsteking, botafbraak en botaanmaak. De afdeling bestudeert hoe schadelijke botaanmaak in SpA tegen te gaan is en hoe reparatieve botaanmaak in RA bevorderd kan worden. Deze processen zijn in patiënten lastig te bestuderen, onder andere omdat ze traag verlopen. Alternatieven zoals cellijnen zijn voor dit onderzoek niet toereikend, omdat zowel RA als SpA complexe aandoeningen zijn: voor het onderzoek naar onderliggende mechanismen is een organisme onontbeerlijk. Een waardevolle combinatie vormt in dit verband patiëntenonderzoek dat wordt ondersteund door enerzijds onderzoek in diermodellen en anderzijds in vitro-technieken.

Bij het onderzoek naar ontsteking, botafbraak en botaanmaak in RA en SpA gebruikt de afdeling drie belangrijke diermodellen: HLA-B27-transgene ratten, transmembraan TNF-transgene muizen en collageen-geïnduceerde artritis in muizen.

HLA-B27 is een molecuul dat in de mens een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van SpA. Bij de HLA-B27-transgene ratten is dit humane molecuul ingebouwd in het genoom van de ratten, waardoor deze spontaan de ziekte ontwikkelen. De ziekte uit zich in zwelling van de poten (artritis) en ontsteking van de wervelkolom en staart (spondylitis), symptomen die lijken op die van patiënten met SpA. Ook op histologisch niveau worden ontsteking, botafbraak en botaanmaak waargenomen. Daardoor is het een goed model om ontwikkeling en verloop van SpA te onderzoeken en te bestuderen, evenals de vraag hoe de ziekte ontstaat (welke eiwitten en cellen er een rol spelen). Het model is ook geschikt om bepaalde therapieën te testen op hun werking en effectiviteit.

Daar staat tegenover dat deze spontaan optredende ziekte bij de rat zich langzaam ontwikkelt, en dat de ziektesymptomen niet bij alle ratten tegelijk ontstaan, waardoor dit model lastig bruikbaar is voor interventiestudies. Om de ziekte te versnellen en de duur van de ziekte te verkorten (minder belasting voor het dier), worden de ratten als ze zes weken oud zijn geïnjecteerd met een lage dosis hitte-geïnactiveerde *Mycobacterium tuberculosis*. Dit activeert het immuunsysteem waardoor de ziekte wordt geïnduceerd. Daardoor ontstaat de ziekte sneller en meer gelijktijdig bij alle dieren, wat het model goed bruikbaar

maakt voor het testen van nieuwe medicijnen. Drie weken na immunisatie ontwikkelen de ratten klinische symptomen van artritis en spondylitis. Het afgelopen jaar is de afdeling bezig geweest dit model te verfijnen en te optimaliseren.

Bij het tweede belangrijke diermodel gaat het om muizen die transmembraan TNF tot overexpressie brengen. Deze muizen ontwikkelen, net als de HLA-B27-transgene ratten, spontaan klinische symptomen die lijken op SpA. Ook op histologisch niveau worden ontsteking, botafbraak en botaanmaak waargenomen van zowel de perifere gewrichten (voor- en achterpoten) als de axiale gewrichten (ruggengraat en staart). Afgelopen jaar zijn de klinische symptomen van dit model uitvoerig bestudeerd; ook is histologisch gekeken naar de drie pathologische processen. Geconcludeerd mag worden dat dit model eveneens geschikt is als SpA-model. Ook in dit model kunnen ontwikkeling en verloop van de ziekte SpA dus uitvoerig worden bestudeerd, in het bijzonder de rol van tmTNF in ontsteking en botaanmaak. Het is de bedoeling in dit model ook therapeutische benaderingen te gaan testen.

De HLA-B27-transgene ratten en tmTNF-transgene muizen zijn beide experimentele diermodellen voor SpA, collageen geïnduceerde artritis (CIA) is een goed beschreven en gedefinieerd diermodel voor RA. De afdeling Klinische Immunologie en Reumatologie induceert CIA alleen in muizen. Door immunisatie met collageen type II en Complete Freund's Adjuvant ontwikkelen deze muizen, zowel klinisch als histologisch, RA-achtige verschijnselen zoals zwelling en deformatie van de poten. De immunisatie vindt plaats bij start van het experiment en wordt gevolgd door een booster-immunisatie na 21 dagen.

Achttien dagen na de eerste immunisatie worden de dieren drie keer per week gewogen en gescoord voor artritis. Na 60 dagen wordt het experiment in de meeste gevallen beëindigd en worden de gewrichten, het synovium en interessante organen (zoals lymfknoten en milt) gebruikt voor analyse van weefselstructuurveranderingen, celtypen of genetische signaleringsroutes. Dit model kan gebruikt worden voor studies naar een therapeutische benadering en voor onderzoek naar de pathofysiologie van RA in bijvoorbeeld verschillende transgene en/of knock-outmuizen, om te achterhalen welke moleculen een belangrijke rol spelen in bijvoorbeeld bescherming tegen de ontwikkeling van RA.

De twee eerst genoemde modellen zijn uniek en worden alleen in het AMC gebruikt. Samen met de SpA-polikliniek kan de afdeling heel uitvoerig verschillende processen bestuderen die betrokken zijn bij de ontwikkeling of voortgang van SpA. Het veelgebruikte CIA-model wordt tegenwoordig

beschouwd als het beste model om de rol van bepaalde eiwitten en celtypen te bestuderen in de ontwikkeling of voortgang van RA.

Door het gebruik van deze drie verschillende diermodellen, in combinatie met studies met patiëntenmaterialen (zoals bloed en synovium) in vitro, hoopt de afdeling meer inzicht te verkrijgen in de pathologische processen van beide ziektes. Uiteindelijk doel is te helpen bij de ontwikkeling van therapieën om de ziekten te onderdrukken of zelfs tegengaan en de aangerichte schade te herstellen.

Sepsisonderzoek bij muizen

Sepsis (bloedvergiftiging) is een ernstig ziektebeeld, veroorzaakt door een verstoorde reactie van het afweersysteem op een infectie. In de meeste gevallen gaat het om een infectie die in de long begint (longontsteking), maar ook infecties in de buik (buikvliesontsteking) of de urinewegen (urineweginfectie) kunnen tot sepsis leiden.

Sepsis is een groot en toenemend probleem en een belangrijke oorzaak van overlijden in het ziekenhuis. Een recente analyse op basis van de gegevens van 47 Intensive Care- afdelingen in Nederland toont aan dat jaarlijks bij benadering 9000 patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen met ernstige sepsis; deze incidentie is vergelijkbaar met die van borst- en longkanker in ons land. De overlijdenskans van een patiënt met een septische shock (dat wil zeggen: sepsis gepaard gaande met een sterk verlaagde bloeddruk) is maar liefst 45%.

In het AMC wordt onderzoek gedaan naar de regulatie van de afweer bij veelvoorkomende ernstige infecties en sepsis. Dit onderzoek maakt gebruik van muismodellen, waarbij de muizen geïnfecteerd worden met bacteriën die belangrijke verwekkers zijn van infecties en sepsis bij mensen. Daarbij gaat het vooral om modellen van longontsteking (omdat deze infectie voor de mens een frequente oorzaak van ziekte en sterfte is), en in mindere mate om modellen van buikvliesontsteking.

Dikwijls worden muizen onderzocht die een deficiëntie hebben voor een bepaald eiwit waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de afweer. Door deze muizen te vergelijken met normale muizen kan inzicht verkregen worden in de rol van het ontbrekende eiwit. Tevens worden in deze modellen mogelijke nieuwe behandelingen getest, bijvoorbeeld met antistoffen die gericht zijn tegen eiwitten waarvan wordt aangenomen dat ze schadelijk zijn.

Het sepsisonderzoek in het AMC vindt plaats in een brede context, waarbinnen het onderzoek bij muizen een bescheiden plaats inneemt. Bij patiënten met sepsis, opgenomen in het AMC maar ook daarbuiten (onder andere Azië en Afrika), worden metingen gedaan die inzicht geven in de afweer. Tevens worden studies gedaan bij gezonde vrijwilligers bij wie een afweerreactie wordt opgewekt door toediening van een bacteriebestanddeel (endotoxine) in de

bloedbaan of in de longen. Ten slotte wordt onderzoek gedaan met geïsoleerde afweercellen die blootgesteld worden aan bacteriën die belangrijk zijn voor ziekten bij de mens.

Hart- en vaatziekten

Hartafwijkingen vormen nagenoeg de grootste groep van aangeboren afwijkingen. Bijna één procent van alle kinderen wordt met deze handicap geboren. Sinds de eerste publicaties over correctieve chirurgie bij aangeboren hartafwijkingen, in 1945, is de prognose voor deze groep patiënten sterk verbeterd. Maar hoe aangeboren hartafwijkingen ontstaan is nog weinig duidelijk. Voor hartonderzoek zijn nauwelijks in vitro(-kweek)systemen beschikbaar, omdat cellijnen van hartspiercellen niet bestaan, en omdat de embryonale ontwikkeling van het hart wordt gestuurd door verschillende weefsels die met elkaar communiceren.

Tijdens de ontwikkeling verandert niet alleen de vorm van het hart dramatisch, maar ook het contractiepatroon; het vroege embryonale hartbuisje contraheert langzaam en peristaltisch, het volwassen hart synchroon en nauwkeurig geregeld door een gespecialiseerd geleidingssysteem. Als het hart niet goed functioneert verloopt de ontwikkeling verkeerd.

Met behulp van genetisch gemodificeerde muizen wordt geprobeerd vast te stellen hoe de verschillende onderdelen van het hart ontstaan, zoals de kamers, kleppen en het geleidingssysteem, en welke genen daarvoor verantwoordelijk zijn. Meer kennis daarover zal leiden tot een beter inzicht in het mechanisme van hartontwikkeling, en tot verbetering van de genetische counseling, correctieve chirurgie en behandeling van hartafwijkingen.

De verwachting is ook meer inzicht te krijgen in de werking en sturing van stamcellen. Dat zijn cellen die allerlei weefsels kunnen vormen en die in de toekomst gebruikt kunnen worden voor bijvoorbeeld weefselreparatie. Omdat het embryo (en dus het hart) ontstaat uit stamcellen, vergroot het onderzoek ook de kennis over de werking van stamcellen en de manier waarop die de goede kant op gestuurd kunnen worden.

Hart- en vaatziekten vormen de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. De grootste veroorzaker van hart- en vaatziekten is atherosclerose (aderverkalking), een proces dat gekenmerkt wordt door de afzetting van vet en bindweefsel - de zogeheten plaques - in de bloedvatwand. Een belangrijke risicofactor voor atherosclerose is een verhoogde cholesterolspiegel in het bloed. De meeste therapieën voor de preventie en behandeling van atherosclerose zijn dan ook altijd gericht geweest op het verlagen van die spiegel. Helaas kan de ziekte in het grootste deel van de patiënten nog altijd niet gestopt worden: en het wordt steeds duidelijker dat cholesterolverlaging alleen niet voldoende is.

Dat vraagt om nieuwe strategieën voor de behandeling van atherosclerose. Recent onderzoek naar het ontstaan en de ontwikkeling van atherosclerose voedt het inzicht dat het eigenlijk gaat om een ontstekingsziekte, gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van de vaatwand. Deze veronderstelling wordt bevestigd door de vaststelling dat verschillende medicijnen atherosclerose kunnen verminderen door hun ontstekingsremmende werking.

In het onderzoek wordt geprobeerd meer inzicht te verschaffen in de mechanismen die de ontstekingsreacties tijdens plaquevorming in de vaatwand reguleren. De afdeling richt zich vooral op een van de belangrijkste cellen bij het ontstaan van atherosclerose, de macrofaag.

De macrofaag draagt op twee manieren bij aan atherosclerose. Ten eerste is het deze cel die zorgt voor de afzetting van vet in de vaatwand. Ten tweede is de macrofaag een zeer belangrijke component van het afweersysteem en beïnvloedt hij de ontstekingsreacties tijdens plaquevorming in de vaatwand.

Al langer is bekend dat er verschillende typen macrofagen bestaan, die verschillende functies hebben in ontstekingsprocessen. Met behulp van proefdieronderzoek wordt geprobeerd te achterhalen welke soorten macrofagen bijdragen aan het ontstaan van atherosclerose. De afdeling maakt gebruik van muismodellen waarin aan de hand van een zogenaamd Westers dieet het ontstaan van atherosclerose kan worden nagebootst, zodat er zich soortgelijke plaques als in patiënten ontwikkelen.

Dit proefdierwerk maakt het mogelijk heel goed in kaart te brengen hoe macrofagen precies gereguleerd worden tijdens de vorming van atherosclerotische plaques. Met behulp van deze proefdieren kunnen behandelingen worden uitgetest die het ontstekingsproces zo beïnvloeden dat de atherosclerose minder snel ernstig wordt en minder complicaties oplevert.

Mogelijk zal de kennis die met proefdieren wordt opgedaan ook meer inzicht opleveren in de vraag waarom patiënten verschillen als het gaat om de klinische symptomen van atherosclerose. Meer kennis over de rol van macrofagen in het sturen van ontstekingsreacties tijdens atherosclerose zal waarschijnlijk ook een basis kunnen vormen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor de preventie en behandeling van deze aandoening.