



## Niet-technische samenvatting 20171666

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Rol van afweersysteem bij hart- en vaatziekten: immuun checkpoint regulatoren
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hart- en vaatziekten, afweer, lipiden

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.  <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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>Het afweersysteem speelt een belangrijke rol in het ontstaan van hart- en vaatziekten. Met dit project willen we nieuwe inzichten verkrijgen in het ontstaan van deze ziekten door te onderzoeken wat de rol is van het afweersysteem. De nadruk ligt op het ontstaan van overgewicht (<i>obesitas</i>) en suikerziekte (<i>diabetes</i>) als belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten en het ontstaan van <i>aderverkalking</i> als de belangrijkste uiting daarvan.</p> <p>In dit onderzoek isoleren en kweken we cellen uit (genetisch gemodificeerde) muizen die een factor missen die van belang is in het afweersysteem. Daarna bestuderen we de reactie van deze cellen op cholesterol, vet en ontstekingsfactoren. Vervolgens onderzoeken we in de desbetreffende muizen de reactie op cholesterol, vet en ontsteking op hun organen (lymfoide organen, lever, bloed), en uiteindelijk de effecten op ontwikkeling van obesitas/diabetes en aderverkalking.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Effecten van het afweersysteem op obesitas/diabetes wordt bestudeerd door de desbetreffende (genetisch gemodificeerde) muizen achttien weken veel vet voer te geven, waardoor resistentie ontstaat voor insuline, en ontstekingscellen in het vet infiltreren. Aderverkalking wordt bestudeerd door muizen die gevoelig zijn voor aderverkalking te kruisen met de desbetreffende genetisch gemodificeerde muizen. Deze dieren krijgen, afhankelijk van de gewenste hoeveelheid aderverkalking, een dieet met veel of weinig cholesterol waardoor aderverkalking zal ontstaan in de vaatwand. Als alternatieve methoden worden factoren die van belang zijn in het afweersysteem geremd met antilichamen, of worden bepaalde cellen die een factor missen in het afweersysteem door een transfer van cellen of door beenmergtransplantatie in het ziektemodel geïntroduceerd. Op deze manier kunnen we de rol van het afweersysteem in obesitas/diabetes en/of aderverkalking onderzoeken.

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

Met dit project krijgen we nieuwe inzichten in het functioneren van het afweersysteem in hart- en vaatziekten. Daarnaast kan het nieuwe ideeën opleveren ten behoeve van de behandeling of voorkomen van deze ziekten met therapieën die ingrijpen op het afweersysteem.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden voor dit onderzoek 18.800 muizen gebruikt.

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

De negatieve gevolgen voor de proefdieren zijn mogelijke huidirritatie door dieet, mogelijk gewichtsverlies en tijdelijke verzwakking door een beenmergtransplantatie.

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

58% licht ongerief (cumulatief), maximaal 42% matig ongerief (cumulatief).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop gedood of gebruikt in een fokprogramma.

## 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.

Genen die relevant zijn voor ons onderzoek worden eerst in modellen onderzocht om een indruk te krijgen over de manier waarop ze werken. Dit verlaagt het aantal proefdieren dat gebruikt wordt. Parallel aan de studies met muismateriaal doet de onderzoeksgroep ook studies met cellen en weefsels van patiënten om in een vroeg stadium een relatie te kunnen leggen tussen wat we (dier)experimenteel vinden en de ziekte bij mensen. Het bestuderen van ziekteontwikkeling zoals atherosclerose en obesitas is zo complex dat een andere aanpak dan in proefdieren niet mogelijk is.

4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo

Doordat we de eigenschappen van de cellen waarmee we werken (cellijnen, primaire muiscellen en humane cellen) goed kennen, weten we precies welke analyses in de muis nodig zijn. Hierbij worden dus keuzes gemaakt voor specifieke dierexperimentele aanpakken gebaseerd op cel studies, en

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

dit leidt tot betere proeven en minder diergebruik. De groep heeft > 20 jaar ervaring met de verschillende methoden en diermodellen die in dit project beschreven zijn, hetgeen resulteert in een laag percentage uitval tijdens de proef, een kleiner aantal mislukte dierproeven, en derhalve een reductie in het aantal noodzakelijke muizen per proef.-Daarnaast streven we ernaar zoveel mogelijk metingen te doen in één proefdier.

#### 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.

In de muizenmodellen voor obesitas/diabetes en aderverkalking kan het effect van het afweersysteem en de interactie tussen de verschillende celtypen en in de verschillende organen uitstekend onderzocht worden. Deze modellen laten een humaan-achtig ziektebeeld zien, waarbij alle immuuncel interacties aanwezig zijn In de muizenmodellen voor obesitas/diabetes en aderverkalking kan het effect van het afweersysteem en de interactie tussen de verschillende celtypen en in de verschillende organen uitstekend onderzocht worden.

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

Dieren worden gehuisvest volgens de dierenwelzijnstatus. Hun gezondheidsstatus wordt regelmatig geanalyseerd. Mogelijk verzwakte dieren worden gevoerd met weekvoer. De dieren worden regelmatig gecontroleerd op welbevinden en indien nodig gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 september 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee