



Niet-technische samenvatting 20174366

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Wat is het effect van vaatwand verkalking op het ontwikkelen van atherosclerose
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Verkalking, aderverkalking, arteriële remodellering, vaatwand

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. *U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- 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 vernauwen van vaten is een groot probleem in de westerse wereld, en draagt in grote mate bij aan het ziekteproces van hart- en vaatziekten. Verkalking van deze aderen (voornamelijk in de vaatwand, dat stijfheid van het bloedvat veroorzaakt) in relatie tot het dichtslibben van het bloedvat (= atherosclerose/aderverkalking) is een proces dat nog niet veel is onderzocht. In dit onderzoek proberen wij het proces van verkalking van de vaatwand te onderzoeken en te koppelen aan het ontstaan van atherosclerose. We denken dat het verstijven van de vaatwand van cruciaal belang is bij het ontwikkelen van atherosclerose.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Dit onderzoek zal bijdragen aan de kennis op het gebied van verkalking van de vaatwand en hoe dit uiteindelijk kan leiden tot atherosclerose. Verder zal dit project ook strategieën onderzoeken om verkalking tegen te gaan. Ons doel is een bijdrage te leveren in het begrijpen van de factoren die kunnen leiden tot preventie of behandeling van aderverkalking.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- In deze studie zullen DBA/2 muizen gebruikt worden. Deze muizenlijn is gevoelig voor het ontwikkelen van verkalkingen in de vaatwand. Het maximale aantal dieren dat gebruikt zal worden is 4136.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De muizen krijgen een dieet (met de bloedverdunner warfarine (vitamine K antagonist; VKA) toegevoegd) welke kan leiden tot bloedingen waaraan het dier zou kunnen sterven. Deze bloedverdunner wordt veelvuldig in de kliniek voorgeschreven aan patiënten met een verhoogde stollingsneiging. Om deze eventuele bloedingen zo veel mogelijk te beperken krijgen de dieren extra vitamine K1 toegediend dit om de bloedstolling te verbeteren.
- Verder zal het injecteren van de dieren in licht ongerief resulteren.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De dierproeven worden geclassificeerd als matig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren zullen conform de richtlijnen worden gedood tijdens de procedure.

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.
- Er zijn al *in vitro* experimenten uitgevoerd die het verband laten zien tussen enerzijds het gebruik van warfarine en anderzijds verhoogde verkalking. Daarnaast zijn er klinisch al verbanden gelegd tussen hoge cardiovasculaire dood en aderverkalking. Het is echter niet bekend hoe deze processen samen hangen. De ontwikkeling van aderverkalking kan niet buiten of zonder een levend organisme worden geanalyseerd, omdat het ontstaan van aderverkalking, die zorgt voor het dichtslippen van het bloedvat, via complexe processen gebeurt. Een zoek opdracht van de relevante literatuur databases (Pubmed, Web of Science, ZEBET (AnimAlt), Altweb, Go3R) heeft geen alternatieve procedures gegeven voor de experimenten beschreven in deze aanvraag.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Door het gebruik van go/no go momenten gedurende de proef proberen wij het gebruik van dieren zo veel mogelijk te beperken. Mocht onverhoopt blijken dat experimenten niet werken of niet zoals wij verwachten dat ze werken dan zullen wij vroegtijdig stoppen met dit onderzoek en zo dus proefdier gebruik beperken.
- Met een pilot studie proberen wij te voorkomen dat er onverwachte resultaten-tijdens het experiment optreden waardoor deze niet bruikbaar zou zijn. Op deze manier proberen wij het gebruik van proefdieren te

verminderen.

Vermindering/ vervanging wordt verder ten dele bereikt door celkweek technieken.

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 deze proef is gekozen voor DBA/2 muizen en de behandeling met het medicijn warfarine. Muizen zijn geaccepteerd als model voor aderverkalking. Andere muizen die verkalking van de vaatwand vertonen, hebben meer ongerief en uitval. Het muismodel dat hier gebruikt wordt, ontwikkelt atherosclerotische plaques die vergelijkbaar zijn met die bij de mens en daardoor inzicht kunnen geven in een therapie voor de ontwikkeling van aderverkalking. De meeste experimentele handelingen zijn reeds eerder uitgevoerd door onze groep waardoor wij alle benodigde ervaring en expertise bezitten die het ongerief zo laag mogelijk houden.

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

Gedurende de meting van de vaatwandstijfheid in het experiment worden de dieren onder narcose gebracht omdat dit het lijden zo veel mogelijk beperkt. Verder, zullen dieren sociaal gehuisvest (in groepen) worden om stress te voorkomen. Hiervoor is wel zorgvuldige opvolging vereist omdat mannelijke dieren de neiging hebben om te vechten, iets wat in combinatie met het medicijn warfarine fataal kan zijn. Als laatste zullen dieren voor de euthanasie worden geanestheseerd om lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 februari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee