



Niet-technische samenvatting 20183048

1 Algemene gegevens

| | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Stimuleren van galzoutsignalering als therapie tegen aderverkalking |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Galzouten, aderverkalking, hart- en vaatziekten |

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) | Galzouten zijn belangrijk voor de opname van vetten uit de darm, maar daarnaast zijn galzouten ook een soort hormonen die we maken in onze lever en die door specifieke eiwitten in darm en lever getransporteerd worden. De hoeveelheid galzout in bloed en in cellen wordt gevoeld door speciale sensor-eiwitten. Dit galzoutsignaal is niet continue even sterk, maar heeft een bepaalde dynamiek, met o.a. meer signaal kort na een maaltijd. Onze hypothese is dat juist deze dynamiek van belang is voor de werking van galzouten. In dit project onderzoeken we hoe de galzoutdynamiek bepaald wordt, en hoe beïnvloeding van galzoutdynamiek een effect heeft op de ontwikkeling van aderverkalking. Om de galzoutdynamiek te veranderen blokkeren we een transport eiwit in de lever. Hiervoor gebruiken wij zowel natuurlijke als synthetische stoffen. |
|---|---|

| | |
|--|---|
| | <p>Waarom specifiek aderverkalking? Bij aderverkalking krijg je ophoping van cholesterol in je bloedvaten wat daar leidt tot een ontsteking. Het gevolg van te veel aderverkalking in de bloedvaten is dat de bloedtoevoer naar het hart of de hersenen kan worden afgesloten. Dit leidt tot een hartaanval of een beroerte wat dodelijk kan zijn of invaliderend.</p> |
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | <p>Kennis over het mechanisme waardoor galzouten cholesterol en ontsteking verminderen en hoe een veranderde galzoutdynamiek effect heeft op de bloeddruk.</p> <p>Nog elk jaar overlijden er veel mensen aan de gevolgen van aderverkalking en nieuwe behandelingen zijn nodig. Het stimuleren van galzoutsignalen kan zo een nieuwe behandeling zijn. Galzoutsignalen kunnen namelijk de cholesterolwaarden in het bloed verlagen. Daarnaast kunnen galzoutsignalen ontsteking remmen. De combinatie van cholesterol verlagend en het remmen van ontsteking zou een ideale behandeling zijn voor aderverkalking. Dit onderzoek kan bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe therapie tegen aderverkalking, bovendien pakt deze therapie mogelijk 2 belangrijke risicofactoren aan namelijk hoog cholesterol en ontsteking. Momenteel zijn er geen medicijnen beschikbaar die zowel cholesterol als ontsteking verminderen.</p> |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> | <p>Het aantal muizen is 850.</p> |
| <p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> | <p>In de eerste plaats veroorzaken we verstoring van de galzoutdynamiek. Hiervoor gebruiken we natuurlijke stoffen en synthetische stoffen (gemaakt in een laboratorium). Om te weten hoeveel stof toegediend moet worden om een verandering in galzoutdynamiek te zien moeten we dit testen in muizen. Bij grote hoeveelheden van een stof kunnen de dieren gewicht gaan verliezen en zich niet lekker voelen. Voor het opwekken van aderverkalking worden de dieren op een hoog vet en hoog cholesterol dieet gezet. Hier worden ze dikker van en daardoor kunnen ze zich misschien minder gemakkelijk bewegen.</p> <p>In het geval dat we onderzoeken of galzouten specifiek via witte bloedcellen invloed hebben en daardoor aderverkalking verminderen, geven we muizen een beenmergtransplantatie. Na de beenmergtransplantaties kunnen de muizen 2 dagen ziek worden. Na het herstel krijgen de muizen een hoog vet/hoog cholesterol dieet zodat ze aderverkalking ontwikkelen.</p> <p>Tot slot dienen we de stoffen toe. Dit betekent dat de dieren regelmatig opgepakt worden, dit levert stress op bij de dieren.</p> |
| <p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> | <p>54,8% licht, 30,1% matig, 15,1% terminaal</p> |
| <p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> | <p>Na afloop van de experimenten worden de dieren gedood omdat we in weefsels willen kijken naar de ontwikkeling van aderverkalking.</p> |



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.

Galzoutdynamiek wordt bepaald door de interactie van meerdere organen/celtypen. We kunnen daarom dit project niet uitvoeren zonder gebruik te maken van dieren. Ook het effect, op het ziekteverloop, van nieuwe moleculen die de dynamiek van galzouten beïnvloeden, kunnen we alleen in dieren testen.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voordat we dierproeven inzetten zullen we mechanismen van galzoutproductie, transport en afbraak en nieuwe moleculen die hierop ingrijpen in het laboratorium onderzoeken. Pas als we een goed beeld hebben hiervan zullen we uitiem bewijs zoeken met behulp van dierproeven. Met statistiek wordt het minimaal aantal dieren bepaald dat nodig is voor het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag.

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 muizen omdat de werking van galzouten alleen kan worden onderzocht als we gebruik maken van genetisch gewijzigde dieren. De muis is voor deze genetische wijziging het meest geschikt. De dieren krijgen tijdens het experiment een huisje in de kooi. Daarnaast worden alle handelingen met de dieren gedaan door medewerkers die daar ruime ervaring mee hebben en hier speciaal voor opgeleid zijn.

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

Bij operaties wordt pijnbestrijding gegeven. Er worden humane eindpunten gehanteerd zodat de dieren niet lang lijden. Tijdens de experimenten worden de muizen regelmatig bekeken. Er wordt specifiek gelet op gewichtsafname en uiterlijke kenmerken van ziekte.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

18 april 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

