



Niet-technische samenvatting 20197645

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Wat is de rol van geprogrammeerde celdood op vaatwand veranderingen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Aderverkalking, vaatwand verwijding, arteriële remodelering, vaatwand, celdood

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. Een proces dat hierbij van belang is, is geprogrammeerde celdood. Geprogrammeerde celdood is een beschermingsmechanisme van het lichaam dat op een efficiënte manier "zieke" cellen verwijdert. Als dit teveel in de vaatwand plaatsvindt heeft deze moeite om te gaan met de bloeddruk. Het is mogelijk het verlies aan cellen op te vangen door stamcellen toe te dienen. In het eerste deel van dit onderzoek willen we, door middel van stamcel therapie, de vaatwand proberen te herstellen. Mocht dit succesvol blijken dan willen we deze strategie toepassen in twee ziektebeelden: 1. aderverkalking en 2. vaatwand verwijding.
- Het proces van geprogrammeerde celdood in relatie tot het dichtslibben van vaten is nog niet veel onderzocht. In dit tweede deel proberen wij het proces van de geprogrammeerde celdood (specifiek in de vaatwand) te onderzoeken en te koppelen aan het ontstaan van aderverkalking. Hierbij denken we dat

	<p>het proces van geprogrammeerde celdood in de vaatwand van cruciaal belang is bij het ontwikkelen van aderverkalking.</p> <p>Het verwijderen van een deel van de vaatwand is een ziekteproces dat nog niet veel is onderzocht. Over het ontstaan van deze verwijdingen is nog niet veel bekend. Geprogrammeerde celdood van cellen in de vaatwand kan hier een belangrijke bijdrage aan leveren. Dit doordat de wand hierdoor "losser" wordt en dus moeilijker zijn structuur kan behouden.</p>	
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Dit onderzoek zal bijdragen aan de kennis op het gebied van geprogrammeerde celdood in de vaatwand en hoe dit uiteindelijk kan leiden tot aderverkalking en vaatwand verwijding. Naast het onderzoeken van beide ziekteprocessen zal dit project ook mogelijkheden onderzoeken om beide ziekteprocessen tegen te gaan. Ons doel is om een bijdrage te leveren in het begrijpen van de factoren die kunnen leiden tot preventie of behandeling van aderverkalking en vaatwand verwijding.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>In deze studie worden muizen gebruikt. Het maximale aantal dieren is 15136.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Het geven van het middel diphteria toxine (om celdood op te wekken) aan de dieren kan leiden tot gewichtsverlies.</p> <p>Angiotensine II toediening (om vaatwand verwijding op te wekken) kan leiden tot hoge bloeddruk en het vergroten van de hartspier.</p> <p>Het hoog vet dieet dat de dieren krijgen resulteert in aderverkalking ontwikkeling.</p> <p>Het dieet dat de dieren krijgen kan leiden tot bloedingen met de dood als gevolg, dit voorkomen we door de dieren extra vitamine K1 (om de lever te voorzien van vitamine K) toe te dienen zodat de stolling voldoende is.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>Dieren die gevoelig zijn voor DT en daarnaast of aderverkalking of vaatwand verwijding ontwikkelen worden geclassificeerd als matig ongerief (80%). Alle andere dieren worden geclassificeerd als licht ongerief (20%).</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>De dieren zullen worden gedood tijdens de procedure.</p>

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Voor het bestuderen van aderverkalking en met name vaatwand verwijding zijn er nauwelijks goede alternatieven beschikbaar. Er zijn al verbanden gelegd tussen geprogrammeerde celdood en het ontwikkelen van aderverkalking. Het bestuderen van vaatwand verwijding <i>in vitro</i>, zonder proefdieren, is op dit moment helemaal niet mogelijk en lijkt ook niet mogelijk te zijn in de nabije toekomst, dit door de complexiteit van vaten, en de interactie van verschillende celtypen hierin aanwezig. Daarnaast is er nog geen duidelijke oorzaak van het ziekteproces.</p> <p>De ontwikkeling van aderverkalking kan niet 'niet-invasief' worden geanalyseerd, omdat de analyse via histologie gedaan wordt. Een zoek</p>
-----	--	---

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.

Er is op dit moment **geen alternatief** om de ontwikkeling van vaatwand verwijding te bestuderen. Alle huidige analyses die het ziekteproces onderzoeken worden op *ex vivo* materiaal of post-mortem bestudeerd.

4.2 Vermindering

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

Door het gebruik van go/nogo 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 de pilot studie proberen wij te voorkomen dat onverwachte resultaten, zoals het niet werken van de diphteria toxine, kunnen worden verholpen voordat blijkt dat het hele experiment niet gelukt is. Op deze manier proberen wij het gebruik van proefdieren te verminderen. Daarnaast gebruiken wij de pilot om de optimale condities te bepalen voor de verdere experimenten in dit onderzoek, dit vermindert het aantal groepen en dieren per groep dat we per experiment nodig hebben.

Vermindering/ vervanging wordt 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 SM22 α -iDTR-ApoE^{-/-} muizen en deze te behandelen met diphteria toxine, dit gif is heel krachtig en kan met enkele eenheden specifiek celdood in de vaatwand veroorzaken. Andere modellen die geprogrammeerde celdood in de vaatwand opwekken zijn niet bekend.

Daarnaast zijn de meeste experimentele handelingen reeds eerder uitgevoerd door onze groep waardoor wij alle benodigde expertise bezitten die het ongerief zo laag mogelijk houden.

Verder zijn muizen **veel gebruikt voor onderzoek naar** aderverkalking. Het muis model dat hier gebruikt wordt, ontwikkelt plaques die vergelijkbaar zijn met die bij de mens en daardoor inzicht kunnen geven van therapie op de ontwikkeling van aderverkalking. Het middel angiotensine II is in andere onderzoeken eerder gebruikt voor het ontwikkelen van vaatwand verwijding.

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

Gedurende vaatwand metingen in het experiment worden de dieren onder narcose gebracht omdat dit het lijden zo veel mogelijk beperkt. Hiervoor is wel zorgvuldige opvolging vereist omdat mannelijke dieren de neiging hebben om te vechten, iets wat in combinatie met het dieet dat tot bloedingen leidt (een klein deel van dit experiment), fataal kan zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 mei 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee