



Niet-technische samenvatting 202013780

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Testen van nieuwe immuun checkpoint therapieën voor slagaderverkalking
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Medicijn ontwikkeling, slagaderverkalking, hart- en vaatziekten

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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)	Slagaderverkalking is de meest voorkomende onderliggende oorzaak bij het ontstaan van hart- en vaatziekten, zoals een hartaanval of een beroerte. Slagaderverkalking is een langzaam verlopend proces waarbij vetig materiaal, met name cholesterol, zich ophoopt in de wand van de slagaders, waardoor de slagaders steeds nauwer worden. Naast de ophoping van vetten, speelt ontsteking een centrale rol in slagaderverkalking. Ontstekingscellen worden aangetrokken tot de plek van de vetophoping en dragen daar verder bij aan de vernauwing van de slagaders. De huidige therapieën richten zich vooral op het verlagen van cholesterol in de slagaders. Echter, in een groot deel van de patiënten zijn deze therapieën niet voldoende effectief. Dit project zal bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie, gericht op de ontsteking in de slagaders. Uit eerder onderzoek van ons is gebleken dat ingrijpen op specifieke regulatoren van ontstekingscellen, de zogenoemde immune checkpoints, de ontwikkeling en progressie van slagaderverkalking kan remmen in muismodellen. In deze studie willen wij de efficiëntie van door
---	--

	<p>ons ontwikkelde kandidaat-medicijnen onderzoeken in een groter diermodel van slagaderverkalking om zo in de toekomst de stap naar de patiënt te kunnen maken.</p> <p>Het diermodel dat we willen gebruiken is het hypercholesterolemische varken dat onder een hoog-cholesterol dieet relatief snel aderverkalking in de kransslagaders ontwikkelt. De slagaderverkalking in dit model toont grote overeenkomsten met slagaderverkalking in de oudere mens, en samen met de 'menselijke' anatomie en fysiologie van hart- en bloedvaten vormt dit dier een ideaal model voor deze studie.</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>Verwacht wordt dat na dit project een mogelijk nieuw medicijn doorontwikkeld en getest kan worden in patiënten met slagaderverkalking. Uiteindelijk is de verwachting dat patiënten met hart- en vaatziekten een betere kwaliteit van leven hebben en er minder patiënten overlijden aan hart- en vaatziekten.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Familial Hyperlipidemia Bretonnelles Meishan (FBM) varkens, 198 stuks</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De proefdieren zullen ongerief kunnen ervaren tijdens het toedienen van het medicijn middels een intraveneuze canule (licht-matig ongerief). Zij zullen ongerief kunnen ervaren tijdens het onder narcose brengen en wakker worden na de narcose, hetgeen nodig is om de vaatwand middels intravasculaire technieken in beeld te brengen (matig ongerief).</p> <p>Door een te sterke progressie van slagaderverkalking kan in uitzonderingsgevallen een vernauwing van de kransslagader ontstaan, waardoor de bloedstroom wordt belemmerd en er een zuurstoftekort in de hartspier kan voorkomen, resulterend in acuut hartfalen of ventrikelfibrilleren (humaan eindpunt).</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De verwachte ernst is licht in 18% en matig in 82% van de dierproeven.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Aan het eind van het experiment worden de dieren, na een laatste intravasculaire beeldvorming procedure, op humane wijze gedood, teneinde weefsel voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.</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>Om het effect van het medicijn goed te onderzoeken, worden metingen in bloedvaten, bloed en lymfoïde organen gecorreleerd aan de mate van slagaderverkalking in de kransslagaders. Vervanging door een proefdiervrij alternatief is daardoor niet mogelijk. Wel zijn onze kandidaat-medicijnen via pre-screening in gekweekte immuun cellen en middels een muizenmodel van slagaderverkalking geselecteerd, waardoor nu uiteindelijk drie kandidaat-medicijnen in een groot proefdiermodel (het varken) onderzocht zullen worden.</p>
-----	--	--

<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Door gebruik te maken van alleen mannelijke dieren met vergelijkbare erfelijke achtergrond, wordt de benodigde groepsgrootte beperkt doordat de variatie tussen de dieren klein is.</p>
<p>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.</p>	<p>De kransslagaders van het hart van het varken lijkt van alle dieren het meest op dat van de mens. Daarnaast wordt het moment van behandelen met de kandidaat-medicijnen afgestemd op de patiënten situatie. De kans dat bij een positief resultaat in de varkens er ook daadwerkelijk een succesvol medicijn voor patiënten ontwikkeld kan worden, is hierdoor groter. Tevens stellen de metingen die we kunnen doen in de dieren ons in staat om het effect van het medicijn op het ziekteverloop te onderzoeken en daarmee het dierenwelzijn goed te bewaken.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De proeven worden door deskundig personeel, onder volledige anesthesie uitgevoerd en er wordt perioperatieve pijnbestrijding toegepast. In de huisvesting en verzorging van de dieren wordt rekening gehouden met de specifieke behoeften van varkens, zoals groepshuisvesting en kooiverrijking.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	18 februari 2021
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee