



Niet-technische samenvatting 2015246

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Het ontrafelen van de rol die darmflora speelt in het ontstaan van hart- en vaatziekten |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Darm microbiota, inflammatie, atherosclerose, metabole ziekten, veroudering |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | ☒ Fundamenteel onderzoek |
| | ☒ Translationeel of toegepast onderzoek |
| | ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
| | ☐ 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

- | | |
|--|--|
| <p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p> | <p>Eén op de vier Nederlanders overlijdt aan een hart- of vaatziekte, dat daarmee de één van de belangrijkste doodsoorzaken is onder de bevolking. Overgewicht is een belangrijke factor bij het ontstaan van hart- en vaatziekten, samen met bekende risicofactoren zoals type 2 diabetes, hoge bloeddruk en een hoog cholesterol- en vetgehalte in het bloed. Wat deze risicofactoren gemeenschappelijk hebben, is metabole verstoring in combinatie met de aanwezigheid van een milde vorm van ontsteking (inflammatie).</p> <p>Recent is ontdekt dat de darmflora (microbiota) een rol speelt bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Deze rol is complex, aangezien de microbiota invloed heeft op het metabolisme en het immuunsysteem, en het ontstaan van overgewicht (obesitas). Deze factoren bepalen gezamenlijk de gevoeligheid voor hart- en vaatziekten. Omdat de microbiota in de darm kan worden beïnvloed door voeding en medicatie is het een interessant doel voor de preventie van hart- en vaatziekte.</p> <p>Het hoofddoel van dit werkprogramma is het verkrijgen van meer inzicht in de mechanismen die bijdragen aan chronische inflammatie (ontsteking), waarbij we vooral kijken naar de rol van de microbiota in de darm. Hierbij onderzoeken we welke effect de interactie tussen de microbiota, genetische factoren en omgevingsfactoren zoals voeding en medicatie heeft op het ontstaan van inflammatie. Ook kijken we naar veranderingen in metabole functies en vragen we ons af hoe deze factoren kunnen leiden tot het ontstaan van hart- en vaatziekten.</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>Nederland staat in de komende jaren voor de uitdaging meer mensen langer gezond en actief te laten leven. De afgelopen anderhalve eeuw is de levensverwachting enorm gestegen. Maar het moment waarop chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten zich manifesteren, schuift niet mee. In tegendeel, het aantal gezonde levensjaren blijft achter bij het aantal extra levensjaren.</p> <p>Onderzoek bij mensen heeft veel verbanden laten zien tussen de samenstelling van de microbiota en hart- en vaatziekten. De dierstudies zijn er op gericht om de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen te ontrafelen. Door dierstudies gericht op de darm microbiota gaan wij inzicht krijgen in de factoren die de microbiota beïnvloeden, waaronder genen en voeding. We zullen begrijpen hoe we kennis daarover kunnen gebruiken om de microbiota zodanig te beïnvloeden dat we dit als preventie voor hart- en vaatziekten kunnen toepassen.</p> <p>Daarnaast krijgen we inzicht in de vraag of mogelijke bijwerkingen van medicijnen mogelijk tot stand komen via de microbiota.</p> <p>Meer inzicht in de rol van de microbiota bij het ontstaan van hart- en vaatziekten zal uiteindelijk leiden tot een verbeterde preventie en therapie, een verbetering van de kwaliteit van leven, en daarmee een vermindering van de sociale en economische belasting van de samenleving. De muismodellen die tijdens het onderzoek worden ontwikkeld, worden beschikbaar gemaakt voor andere onderzoekers via het European Mutant Mouse Archive (EMMA) en/of Jackson Laboratory.</p> |

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen minimaal aantal: 6.800 Muizen maximaal aantal: 25.110
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Binnen dit onderzoeksprogramma streven we naar het ontwikkelen van diermodellen die gevoelig zijn voor atherosclerose, hartfalen, metabole ziekte, overgewicht en dysbiose (verstoorde darmflora). De muizen die worden gegenereerd, zullen onder andere genmutaties dragen die ook bij de mens voorkomen. Omdat de genetische samenstellingen van de mens en de muis in hoge mate vergelijkbaar zijn, zijn ook de gevolgen van de veranderingen goed vergelijkbaar. Over het algemeen zullen de meeste dieren gezond zijn en zullen er speciale diëten en overige stressfactoren nodig zijn om de ziekteverschijnselen op te wekken. Deze diëten worden in de regel goed geaccepteerd. Het is echter mogelijk dat het effect van het genmutatie van te voren niet goed wordt ingeschat, omdat de effecten alleen kunnen worden beredeneerd op grond van verwachte functie van het gen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dood in het kader van de proef

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.	Hart- en vaatziekten vormen een complex ziektebeeld, waarbij allerlei verschillende metabole processen en omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Het is niet mogelijk om deze ziekteprocessen uitsluitend <i>in vitro</i> (d.w.z. in weefsel buiten het lichaam) te bestuderen. De transgene muismodellen betekenen een enorme doorbraak voor ons onderzoek. Tegenwoordig beschikken we over muismodellen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van o.a. hart- en vaatziekten, metabole ziekten en/of veroudering. Deze modellen maken het mogelijk om een stap verder te gaan en de rol van andere genen en omgevingsfactoren bij hart- en vaatziekten gedetailleerd in kaart te brengen. Proefdiervrije alternatieven bestaan niet voor het voorgestelde onderzoek, omdat het hele organisme met een normaal
-----	--	--

functionerend lichaam moet worden bestudeerd. Geïsoleerde cellen of organen voldoen hier niet aan. Ook dieren met een eenvoudiger bouwplan dan de muis zijn ongeschikt, omdat fysiologische regelprocessen teveel afwijken van die van de mens, waardoor de resultaten onvoldoende vergelijkbaar zijn.

Daar waar biologische (deel)processen in celweek kunnen worden bestudeerd, zal dat ook gedaan worden. Genetisch gemodificeerde dieren kunnen overigens ook een belangrijke bijdrage leveren aan *in vitro* studies, omdat van deze dieren celculturen kunnen worden gekweekt die het bestuderen van bepaalde biologische processen mogelijk maken.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische berekeningen (power analyse) worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Uiteraard worden de ervaringen die binnen ons laboratorium zijn opgedaan, meegenomen bij deze power berekeningen. Daarnaast wordt er in dit voorgestelde onderzoek veelvuldig gebruikt gemaakt van metingen waarvoor geen lichamelijke ingreep nodig is. Hierdoor hoeven er op minder tijdstippen dieren te worden gedood.

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.

Zoals hierboven aangegeven is er geen geschikt alternatief voor genetisch, pathologisch en biochemisch onderzoek aan complexe ziekten in muizen. Aangezien de muis in genetisch opzicht opmerkelijk weinig verschilt van de mens is dit dier zeer geschikt voor translationeel onderzoek. Daarnaast leveren deze modellen ziektebeelden op die vergelijkbaar zijn met ziektebeelden bij de mens.

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

Het voortschrijden van het ziektebeeld zal bij de dieren uitvoerig geobserveerd worden. Hierdoor kunnen dieren tijdig worden getermineerd.

Goede monitoring zal bovendien helpen voorkomen dat het vooraf vastgestelde ongeriefniveau wordt overschreden. Adequaat gebruik van verdoving zal ongerief bij metingen verminderen. Daarnaast wordt aandacht gegeven aan een voorspoedig herstel na operaties d.m.v. extra warmte en zacht voer.

Er zal veel werk gedaan worden met materialen (zoals celweken) die uit transgene dieren zijn verkregen. Deze bronnen zullen een belangrijke bijdrage leveren aan het ontrafelen van de oorzaken en het ontstaan van hart- en vaatziekten.

[

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 oktober 2015

Beoordeling achteraf