



## Niet-technische samenvatting 2016500

**1 Algemene gegevens**

|                              |                                                                                   |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Stimulatie van de groei van collaterale vaten in een muizen-achterpootmodel       |
| 1.2 Looptijd van het project | 3 jaar                                                                            |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Bloedvatvernauwing, behandeling, collaterale vaatgroei, doorbloedingsverbetering. |

**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) | <p>Wereldwijd hebben miljoenen mensen last van een vernauwing van de aderen van het hart. In het hart lopen drie grote aderen. Als één of meer van de drie verstopt raakt heeft dit tot gevolg dat de hartspier onvoldoende zuurstof krijgt, wat zich uit in pijn op de borst of een hartinfarct.</p> <p>Het lichaamseigen mechanisme om deze vernauwingen te omzeilen heet arteriogenese. Dit is een proces waarbij zeer kleine vaten worden omgevormd tot nieuwe aderen, waardoor het bloed en de zuurstof via een andere weg de hartspier kan bereiken. Uit oudere studies, waarbij mensen onderzocht werden die overleden waren door niet gerelateerde oorzaken, weten we hoe krachtig arteriogenese kan zijn. Bij sommige van deze mensen waren de grote aderen compleet verstopt, hoewel deze mensen nooit hartklachten hadden geuit. De nieuwgevormde vaten door arteriogenese waren in staat deze mensen in leven en zelfs klachtenvrij te houden. In essentie hadden deze mensen een natuurlijke bypass gekregen.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Arteriogenese is echter een gecompliceerd proces, waarbij vele factoren een rol spelen. Dit zorgt ervoor dat er tussen patiënten grote verschillen zijn in de mate van nieuwe vaatgroei en dus in de mate van bescherming tegen hartziekten. Daarbovenop is het zeer lastig gebleken om nieuwe vaatgroei te stimuleren zonder daar ernstige bijwerkingen bij te krijgen.

Het doel van dit onderzoek is om patiënten met een van zichzelf slechte nieuwe vaatgroei te helpen nieuwe vaten te maken en zo hartziekten en de gevolgen van hartziekten te verminderen.

In eerder onderzoek met mensen hebben wij twee kandidaat moleculen gevonden die mogelijk vaatgroei bevorderen, zonder ernstige bijwerkingen. Of dit daadwerkelijk zo is, gaat getest worden in muizen door middel van een operatieve ingreep in de achterpoot. Vervolgens kijken we met beeldopnames naar de uitgroei van de vaten in de achterpoot.

|     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Deze experimenten zijn van maatschappelijk belang, omdat de verwachting is dat dit project zal leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe behandelingsoptie voor de miljoenen mensen met vernauwing van de aderen van het hart. Deze experimenten zijn daarnaast van wetenschappelijk belang omdat voor het eerst aangetoond kan worden dat een van de kandidaat moleculen vaatgroei kan bevorderen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?                                                                  | Voor dit onderzoek zullen muizen worden gebruikt, met een maximum van 512 dieren.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De operatieve ingreep, de scans van de achterpoten en het offeren zullen allemaal onder narcose met pijnbestrijding plaatsvinden. Het welzijn van de dieren zal hierdoor licht worden aangetast.                                                                                                                                                                                                    |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?                                                       | Het verwachte ongerief van de verschillende dierproeven in dit project is geschat op matig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?                                                                                     | Aan het eind van het experiment zullen de dieren worden gedood en zal het spierweefsel van de achterpoten worden uitgenomen voor verdere microscopische analyse van de vaten.                                                                                                                                                                                                                       |

## 4 Drie V's

|     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Voor de behandeling wordt in dit model gebruik gemaakt van antilichamen tegen een eiwit dat betrokken is bij de arteriogenese. De antilichamen die in deze proef worden gebruikt zijn nog niet eerder met dit doel getest. De antilichamen zijn voorafgaand aan deze proef in het laboratorium al uitgebreid getest. Echter, arteriogenese en het stimuleren hiervan is echter een zeer complex proces en kan uiteindelijk alleen in levende wezens voldoende worden getest. Dit diermodel is daar zeer geschikt voor. |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4.2 <b>Vermindering</b><br/>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>                                                             | <p>Er zijn maatregelen getroffen om het benodigd aantal dieren zo laag mogelijk te houden. Door gebruik te maken van een speciale muizenstam en van elk dier beide achterpoten te analyseren, is het aantal dieren dat nodig is om een verschil aan te tonen sterk teruggebracht. Daarnaast zullen de experimenten niet allemaal tegelijkertijd uitgevoerd worden, zodat bij onverwacht tegenvallende resultaten kan worden overwogen te proeven te staken. Met inachtneming van bovenstaande punten is er middels een statistische methode het benodigde aantal dieren berekend.</p> |
| <p>4.3 <b>Verfijning</b><br/>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>Het gekozen diermodel is een veelvuldig beschreven en geaccepteerde methode om arteriogenese te bestuderen. Daarbij zijn de gebruikte muizen het meest geschikt vanwege de hanteerbaarheid en de aanleg tot vaatschade. Onze onderzoeksgroep heeft ruime ervaring met zowel het diermodel als de gebruikte diersoort.</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 operatieve ingreep zal onder narcose en met pijnbestrijding worden uitgevoerd. Dit geldt ook voor de beeldopnames van de achterpoten en het doden van de dieren. Het dier zal uit het experiment worden gehaald indien het ongemak groter is dan van te voren voorspeld. Met deze maatregelen kunnen de negatieve gevolgen voor het welzijn zo veel mogelijk worden beperkt.</p>                                                                                                                                                                                                |

## 5 In te vullen door de CCD

|                      |             |
|----------------------|-------------|
| Publicatie datum     | 25 mei 2016 |
| Beoordeling achteraf | NVT         |
| Andere opmerkingen   | Geen        |