



Niet-technische samenvatting 2016730

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Prikkeling van Immuun Controlepunten voor de behandeling van aderverkalking.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Aderverkalking, ontstekingsremming, behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	X Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Dit onderzoek heeft als doel om vast te stellen welke remmende immuuncontrole eiwitten betrokken zijn bij het ontstaan van slagaderverkalking. Vervolgens zullen we bestuderen of we door een therapie te ontwikkelen die zich richt op deze remmende immuuncontrole eiwitten de groei en samenstelling van de plaques kunne verbeteren.
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Hart en vaatziekten zijn nog steeds een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. De huidige therapie richt zich met name op verbetering van levensstijl en het verlagen van cholesterol. Helaas heeft dit maar een beperkt effect en zijn er nog veel mensen die aan een ernstige vorm van slagaderverkalking lijden. Mede door de vergrijzing van onze samenleving zal het aantal hart- en vaatziekten patiënten de komende jaren alleen maar stijgen. Er is daarom duidelijk behoefte aan betere behandel methodes. Naast de rol van vetten in het ontstaan van aderverkalking speelt ook het immuunsysteem hier een belangrijke rol in. De grote hoeveelheden vetten die in een slagaderverkalking aanwezig zijn kunnen het immuunsysteem prikkelen waardoor deze uit balans raakt. Hierdoor ontstaat een chronische ontsteking aan de vaatwand. Het lichaam heeft verschillende controle systemen in het lichaam opgesteld om te voorkomen dat er een overmatige reactie van het immuunsysteem ontstaat. Een belangrijk systeem is die van de remmende controlepunt eiwitten welke in staat zijn een toenemende ontstekingsreactie af te remmen of zelfs volledig te stoppen. We bestuderen 4 remmende controlepunteiwitten die elk op een ander proces van aderverkalking aangrijpen. Door in kaart te brengen hoe deze remmende controlepunt eiwitten een rol spelen in experimentele slagaderverkalking krijgen we meer inzicht in het mechanisme van chronische slagaderverkalking. Bovendien zal deze kennis ons informatie verschaffen over de mogelijkheid deze remmende controlepunt eiwitten te gebruiken als nieuwe potentieel therapeutische doelwitten voor de behandeling van bestaande slagaderverkalking. Binnen 5 jaar zal het zeker niet haalbaar zijn om een behandeling beschikbaar te hebben. Het is wel zo dat deze eiwitten ook als doeleiwitten gezien worden in andere ziektebeelden en therapieën die zich hier op richten wordt momenteel al getest in een klinische trial. Dit kan betekenen dat de vertaalslag naar therapeutische toepassing mogelijk wel snel gemaakt worden.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er wordt gebruik gemaakt van genetisch gemodificeerde muizen. Over een periode van 5 jaar zetten we maximaal 1080 muizen in.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Bij alle dieren zal door middel van een hoog vet dieet het ontwikkelen van aderverkalking geprikkeld worden. Daarnaast zullen dieren een operatie ondergaan waardoor de aderverkalking zich sneller ontwikkelt. Net zoals bij mensen kan aderverkalking lang zonder kenmerken blijven. Bij verdere groei naar een gevorderde vorm van aderverkalking heeft dit invloed op het welzijn van het dier, maar, in tegenstelling tot de mens, ontstaat in de muis nooit een hart- of herseninfarct. Dieren kunnen wel kortademig zijn en zich daardoor ziek voelen. Helaas is dit onvermijdelijk om het ziektebeeld goed te kunnen bestuderen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	In een deel van de dieren zullen de remmende immuuncontrole eiwitten afwezig zijn waardoor de dieren naar verwachting sneller aderverkalking zullen ontwikkelen. Een ander deel van de dieren zal een behandeling krijgen waardoor de remmende immuuncontrole eiwitten geprikkeld worden. Naar verwachting zal de groei van aderverkalking in deze dieren geremd zijn. Bij alle dieren wordt maximaal een matig ongerief verwacht, een percentage van

maximaal 15% zal ernstig ongerief ondervinden als gevolg van de chirurgische procedure of het ontstane ziektebeeld. Op het moment dat dieren ernstig ongerief ondervinden worden deze uit het experiment genomen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood in het kader van het experiment. De ernst van de aderverkalking in verschillende bloedvaten van de muis wordt door middel van microscopische technieken bepaald. Dit kan niet in een levend dier plaats vinden. Daarnaast is het niet ethisch om dieren met (ernstige) aderverkalking langer dan nodig te laten leven.

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.

Slagaderverkalking is een zeer complex ziektebeeld waarbij verschillende soorten cellen, stoffen en andere mechanismen, zoals bloeddruk en verstoorde vethuishouding, een belangrijke rol spelen. De hypothesen waarop dit onderzoek gebaseerd zijn, komen voort uit bevindingen in andere (chronische) ontstekingsziekten (in patiënt en proefdier) en uit experimenten in het laboratorium, bijvoorbeeld door middel van geavanceerde celsystemen in de kweekschaal. Helaas is het nog steeds noodzakelijk om levende dieren te gebruiken om het ziektebeeld van slagaderverkalking als geheel te kunnen bestuderen.

4.2 Vermindering

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

De hypothesen waarop dit onderzoek is gebaseerd komen voort uit zowel gedegen literatuur- en patiëntonderzoek als uit experimenten in het laboratorium. Voordat wordt overgegaan op een dierexperiment hebben wij dus uitgebreid onderzoek uitgevoerd of een doelwit een rol kan spelen in aderverkalking en of het potentieel mogelijkheden zal opleveren voor de behandeling van aderverkalking. We gaan uitsluitend over op een diermodel als er geen andere mogelijkheden meer zijn binnen het laboratorium. Daarnaast is het experimentele ontwerp zo ingericht dat met een minimum aantal dieren kan worden volstaan. Hiermee wordt het aantal benodigde dierproeven zoveel mogelijk gereduceerd.

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.

Binnen onze onderzoeksgroep is ruim 15 jaar ervaring met experimentele diermodellen voor hart en vaatziekten. Er wordt voor het bestuderen van aderverkalking gebruik gemaakt van muizen. De keuze daarvoor ligt in het feit dat de aderverkalking die we in ons experimentele muismodel kunnen opwekken (met behulp van een speciale operatietechniek), qua samenstelling erg veel lijkt op de aderverkalking bij mensen. Dit maakt dit model uitermate geschikt om effecten van een therapeutische behandeling op zowel als de samenstelling van de aderverkalking te bestuderen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen

De dieren zullen altijd geopereerd worden onder steriele omstandigheden. Na de operaties zullen de dieren pijnstilling ontvangen om het ongerief te

worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

verminderen. Daarnaast worden de dieren intensief gecontroleerd op tekenen van ongerief gedurende het volledige experiment. Alle dieren krijgen ook een knaaghoutje om de groei van olifantstanden, als gevolg van een zachte voerbok, te verminderen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10-01-2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee