Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016780

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Is er een rol voor neutrofiel microblaasjes met betrekking tot atherosclerose?
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	witte bloed cellen, vaten, microblaasjes, aderverkalking

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)

Bij aderverkalking verdikken de wanden van slagaders. Het is de belangrijkste oorzaak van hartaanvallen en beroertes. We willen beter begrijpen wat de rol is van een bepaald type witte bloedcellen (neutrofielen). Deze cellen laten kleine membraangebonden blaasjes (microvesicles) los, die kunnen reageren met de binnenkant van de vaatwand en zo aderverkalking opstarten. Dit gaan we onderzoeken bij muizen die gedurende 6 weken een hoog-vet dieet hebben gevolgd. We zullen dan hetzij in geïsoleerde vaatjes van deze muizen met aderverkalking, hetzij in de muizen zelf microblaasjes van neutrofielen inspuiten. Met behulp van microscopie zullen we dan de optredende processen volgen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project levert inzicht in de rol van neutrofielen bij aderverkalking. Dit zal de wetenschappelijke gemeenschap helpen bij de preventie van aderverkalking.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In deze studie worden normale en genetisch gemodificeerde (ApoE -/-) muizen gebruikt. Deze muizen missen een eiwit dat betrokken is bij de vetstofwisseling. Zij ontwikkelen daarom aderverkalking die heel erg lijkt op de aderverkalking zoals die bij mensen optreedt. Deze muizen worden vaker gebruikt in studies naar aderverkalking en zijn uitgebreid getest. Het aantal benodigde muizen is ~~nu~~ maximaal 726 gedurende 5 jaar. Waarschijnlijk ligt het werkelijke aantal lager door optimalisatie stappen gedurende de studie.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voor deze studie krijgen de muizen een hoog-vet dieet, dat huidproblemen kan veroorzaken. We verwachten echter niet dat dit gebeurt, omdat we jonge dieren gebruiken die het dieet maar korte tijd volgen. Wij verwachten geen spanning of pijn, omdat alle studies aan de muizen onder anesthesie plaatsvinden en de muizen aan het einde van de procedure onder anesthesie worden gedood.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De ernst van het dieet wordt geclassificeerd als mild (48.8% van totaal). Bij alle andere procedures (51.2%) worden de muizen op het einde geofferd. De dieren ondervinden geen ongerief van deze procedures omdat ze worden uitgevoerd onder terminale anesthesie.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden onder verdoving gedood na afloop van de procedures, om zo onnodig lijden te vermijden. De gebruikte technieken (bloed verzamelen, vaten uitnemen, microscopie) zijn allen te invasief om de muizen te laten leven na afloop.

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.	Voorafgaand aan het dierexperiment worden eerst optimalisatiestappen met menselijk bloed uitgevoerd. Onze groep heeft eerder al celexperimenten uitgevoerd (in vitro), maar experimenten dichterbij de werkelijke situatie zijn nodig om meer inzicht te verkrijgen in de rol van neutrofielen bij aderverkalking.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We werken samen met de Universiteit van Sheffield, waar de cel-isolatietechnieken zijn geoptimaliseerd om het aantal benodigde dieren te minimaliseren. Dit aantal wordt bepaald door het 1) aantal benodigde cellen per experiment en 2) aantal dieren per groep. Het eerste wordt geoptimaliseerd middels ex vivo experimenten, terwijl deze laatste wordt

	berekend met statistische analyses van eerdere resultaten. In eerste instantie bepalen we met deze berekeningen het minimum aantal dieren dat we nodig hebben om significante verschillen aan te tonen. Daarnaast maken we zodanig gebruik van microscopie, dat we tijdens de experimenten hopelijk het aantal dieren nog verder kunnen verminderen. Tenslotte zullen we waar mogelijk het aantal benodigde dieren verminderen door interne controles (bijvoorbeeld door gebruik van andere vaten in dezelfde muis). Een aantal experimenten zal alleen plaatsvinden als de hypothese van eerdere experimenten bevestigd wordt, zo niet dan wordt het experiment afgebroken.
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.	We hebben veel ervaring met alle gebruikte modellen en methoden en zijn zeker dat ze het meest geschikt zijn om onze onderzoeksvragen te beantwoorden. We voeren (ex vivo) optimalisatie uit om microscopische beeldvorming aan levende, verdoofde muizen te verbeteren. In de ex vivo experimenten worden de muizen opgeofferd, voordat we starten met de uitname van vaatjes. Steeds zullen we de minst invasieve procedure gebruiken. Onze in vivo experimenten worden uitgevoerd onder terminale anesthesie om het lijden te minimaliseren. We hebben hiervoor helaas geen ander alternatief. We zullen doorlopend onze procedures volgen om lijden te minimaliseren.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Muizen worden sociale gehuisvest om stress te voorkomen en tijdens procedures verdoofd zodat ze geen pijn lijden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 januari 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee