



Niet-technische samenvatting 20173666

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De onderliggende rol van ontstekingscellen in Small Vessel Disease.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Small Vessel Disease, BPH/2J muis, hypertensie, neuro-inflammatie, bloeddruk variabiliteit

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ 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 project is onderdeel van het SVDs@target program (gefinancierd door de Europese commissie), een groot internationaal onderzoeksprogramma gericht op het onderzoeken van de onderliggende mechanisme en oorzaken van Small Vessel Disease. Small vessel disease (SVD) is een aandoening die veroorzaakt wordt door schade aan de kleinste bloedvaten van de hersenen. De beschadigde kleine bloedvaten leiden tot schade aan de hersenen zelf. Deze schade kan zich uiten in verschillende medische problemen, zoals een beroerte, problemen met denken en problemen met lopen. De beschadiging aan de kleinste bloedvaten in de hersenen wordt onder andere veroorzaakt door een verhoogde bloeddruk en veroudering. Er zijn op dit moment geen
---	---

behandelingen beschikbaar om de kleine bloedvaten beter te laten werken of om de medische problemen veroorzaakt door SVD te voorkomen. Aangezien we steeds ouder worden, zullen meer mensen last krijgen van medische problemen en hersenschade door SVD. De afwezigheid van behandelingsopties wordt veroorzaakt door de beperkte kennis van de onderliggende mechanisme en processen bij SVD.

De doelstelling van dit project is om meer inzicht te krijgen in de onderliggende mechanisme van SVD. In dit onderzoek wordt specifiek gekeken naar de rol van de immuuncellen van de hersenen en de bloeddruk.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | We verwachten met dit project beter inzicht te krijgen in de onderliggende mechanisme die SVD veroorzaken. Het verkrijgen van meer inzicht in de rol van de immuuncellen bij het ontstaan van schade aan de kleine bloedvaten kan leiden tot nieuwe therapeutische mogelijkheden. We hopen met dit onderzoek bij te dragen aan nieuwe, toekomstige medicijnen voor SVD gericht op het remmen van de onderliggende ontstekingsprocessen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor de verschillende sub studies van het project worden maximaal 1035 muizen gebruikt over een periode van 4 jaar. Er wordt gebruikt gemaakt van de BPH/2J muis en de BPH/3J muis. De BPH/2J muis heeft genetisch bepaalde levenslange verhoogde bloeddruk. De BPH/3J vormt de controlegroep met een normale bloeddruk. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De BPH/2J muizen hebben levenslange hoge bloeddruk en dit zorgt voor een verhoogd risico op hart en vaatziekte dat kan leiden tot ongerief. De ervaring uit eerdere onderzoeken met deze muizen toont geen ongemak voor deze muizen.
De operaties voor het implanteren van de bloeddrukmetingen worden uitgevoerd onder anesthesie. Een groep van de muizen wordt behandeld met een bloeddrukverlager (amlodipine), dit is een standaard bloeddrukverlager die veel gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk. De behandeling met de bloeddrukverlager amlodipine bij een groep de BPH/2J muizen zal niet leiden tot ongemak. Er worden gedrag en geheugen testen uitgevoerd bij de verschillende groepen muizen en dit zal tot mild ongemak leiden bij de dieren. Het meten van de bloeddruk wordt ingedeeld in gering ongerief. Daarnaast zal in het tweede stadium van het onderzoek een groep (maximaal 270 muizen) behandeld worden met injecties voor het onderdrukken van een bepaalde groep immuun cellen, dit leidt tot gering ongerief.
De verwachting bij dit project zijn dan ook dat de negatieve gevolgen voor het welzijn van het dier gering zijn. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De dierproeven (gedragsproeven, bloeddrukmetingen, medicatie) worden ingedeeld allen ingedeeld in gering ongerief.
Alleen de operaties voor het implanteren van de telemetrische bloeddrukmetingen zal leiden tot matig ongerief, ongeveer 100% van de proefdieren zal deze operatie ondergaan. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Euthanasie. |

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.	Het vervangen van muis modellen voor in vitro studies is niet mogelijk gezien de dynamische en vitale processen die verantwoordelijk zijn het ontstaan van SVD. Hoge bloeddruk is een belangrijk onderdeel in het ontstaan van SVD en een belangrijke focus van dit onderzoek. Het nabootsen van dit complexe processen in proefdiervrije alternatieven zoals in vitro studies is niet mogelijk. Er is voor een studie met muizen gekozen omdat knaagdieren het beste het cardiovasculaire systeem van de mensen nabootsen en daardoor het beste de onderliggende mechanisme van SVD kunnen worden onderzocht. Het is niet mogelijk om dit onderzoek met mensen uit te voeren omdat er hersenweefsel verkregen moet worden om de specifieke immuun cellen te identificeren.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Hetzelfde dier wordt gebruikt voor het onderzoeken van verschillende parameters tijdens dit project. Er worden immers een aantal metingen uitgevoerd; geheugen taken, bloeddrukmetingen, bloedafname en onderzoek naar ontstekingscellen. Het benodigde aantal dieren per groep wordt berekend op basis van eerdere studies en ervaringen binnen de onderzoeksgroep om te garanderen dat de statistische power bereikt zal worden met een minimaal aantal dieren.
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.	De muis die we gaan gebruiken in dit onderzoek zijn muizen met levenslange spontane verhoogde bloeddruk. Het muismodel met een genetisch bepaalde hoge bloeddruk maakt de vertaling van dit onderzoek naar de klinische situatie goed mogelijk. Er wordt in dit onderzoek gebruik gemaakt van telemetrische bloeddrukmetingen, een zeer geavanceerde manier is om de bloeddruk te meten die zorgt voor verfijning. De resultaten uit dit onderzoek worden gevalideerd in de klinische situatie.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De algemene maatregelen die genomen worden om de negatieve gevolgen voor het welzijn van de muizen te beperken in de project zijn optimale huisvesting en het regelmatig inspecteren van het welzijn van de dieren. De studies worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel. Voor het plaatsen van de telemetrische bloeddrukmeter wordt een operatie uitgevoerd door een ervaren chirurg waarbij de dieren adequate verdoving en pijnstilling krijgen. Er zijn in deze studie humane eindpunten gedefinieerd om het ongerief voor de dieren te minimaliseren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 november 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee

