



Niet-technische samenvatting 2016645

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategieën gericht op plaque angiogenese, ter voorkoming van atherosclerotische plaque instabiliteit
1.2 Looptijd van het project	5 jaar, verwacht 01-01-2017 tot 31-12-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hart en vaatziekten, bloedvaten, aderverkalking, nieuwe therapieën.

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)	Aderverkalking (atherosclerose) kan tot een hartaanval of herseninfarct leiden als de verdikte aderswand (de atherosclerotische plaque) instabiel wordt en scheurt waardoor een bloedvat afsluit. In een groeiende plaque verschijnen, onder invloed van bepaalde groeifactoren, nieuwe kleine bloedvaatjes om de cellen in de plaque van zuurstof te voorzien. Deze bloedvaatjes, zo is bekend, dragen bij aan de instabiliteit van de aderverkalking, doordat ze vaak slecht van opbouw zijn en niet goed functioneren. In dit project willen we de vorming van de kleine bloedvaatjes (angiogenese) doorgronden en nieuwe therapieën ontwikkelen en testen die de angiogenese remmen en zo de plaques stabiel houden. Hart- en vaatziekten behoren tot de meest voorkomende dodelijke ziekten in
---	--

Nederland, maar ook wereldwijd. Ze ontstaan doordat bloedvaten dichtslibben door ophoping van vet en ontstekingscellen in de vaatwand: aderverkalking. Er bestaan verschillende operatieve ingrepen om het bloedvat weer open te maken, namelijk dotteren, een stent plaatsen of een bypass aanbrengen. Maar het resultaat is vaak tijdelijk, omdat het vat opnieuw kan dichtgroeien. Nieuwe therapieën zijn daarom hard nodig. |

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Met experimenten op dieren bestuderen we verschillende processen die bij de angiogenese betrokken zijn. Dit project zal ons begrip van angiogenese en de invloed ervan op de stabiliteit van de plaques vergroten. We zullen zoeken naar doelwitten om de angiogenese te remmen, en op grond daarvan therapieën ontwikkelen en testen. We hopen tot klinisch onderzoek te komen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor dit project gebruiken we maximaal 6430 muizen. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Een aantal dieren zal een operatie ondergaan waarbij we een plaque in een van de bloedvaten in de halsregio creëren. Daarnaast zullen de dieren injecties krijgen, onder meer met groeifactoren en verbindingen die de angiogenese mogelijk kunnen remmen. Dat zal het welzijn tijdelijk verminderen en ongemak veroorzaken, zoals een pijnlijk wondgebied gedurende enkele dagen na een operatie. We proberen het ongerief te voorkomen of te beperken met verdoving en pijnstilling. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Ongeveer de helft (53%) van de dieren wordt direct gedood, waarna cellen en weefsels verzameld worden voor onderzoek (ongeriefcategorie licht). De andere helft (47%) van de dieren ondergaat een handeling of operatie onder verdoving en met pijnstilling, waarna een van de te onderzoeken therapieën getest wordt gedurende maximaal 1 maand. Afhankelijk van de intensiteit en duur van de handeling valt dit binnen de ongeriefcategorieën licht (ongeveer 8% van het totaal aantal dieren) of matig (ongeveer 39% van het totaal aantal dieren). |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De muizen zullen worden gedood waarna cellen en weefsels (onder andere bloedvaten) verzameld worden voor onderzoek. |

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. | Bij aderverkalking en de ingroei van nieuwe kleine bloedvaatjes zijn diverse organen uit het lichaam betrokken, zoals het hart en de bloedvaten, het beenmerg, de lever en de milt. Die wisselwerkingen kunnen vooralsnog alleen in dieren worden onderzocht. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal | Het project is zo opgebouwd dat we eerst verkennend literatuuronderzoek doen en onderzoek op klinisch menselijk materiaal (stukken aderverkalking) en dierlijk materiaal van eerdere studies. Vervolgens onderzoeken we in cellen en weefsels van mensen en muizen welke mogelijk relevante |

dieren wordt gebruikt.

groeifactoren en angiogenese-remmers daadwerkelijk van invloed zijn op de stabiliteit van plaques. Alleen die factoren en remmers selecteren we tenslotte voor onderzoek bij proefdieren.

Daarnaast bepalen we met statistische berekeningen hoeveel dieren nodig zijn om betrouwbare experimenten te kunnen doen.

De experimenten worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers die zo zorgvuldig mogelijk werken en het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk beperken. |

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 maken gebruik van muizen omdat er genetisch gemanipuleerde muizen beschikbaar zijn die relatief snel aderverkalking ontwikkelen (in weken tot maanden). Met deze muizen hebben we een model in handen dat het aderverkalkingsproces (dat in de mens tientallen jaren nodig heeft om te ontwikkelen) goed nabootst. Buiten de mens zijn er bijna geen (zoog)dieren die spontaan aderverkalking ontwikkelen. |

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

|De dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op welzijn. Bij alle handelingen aan de dieren schatten we vooraf in wat het mogelijke ongerief zal zijn, en indien handelingen op verschillende manieren kunnen worden uitgevoerd, zullen we altijd kiezen voor de manier waarmee het ongerief het geringst is. Bij de operaties geven we verdoving en pijnstilling. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

|12 juli 2017 |

Beoordeling achteraf

|Nee |

Andere opmerkingen

|Nee |