Niet-technische samenvatting 20174049

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Detectie van gevaarlijke vaatverkalking met niet-invasieve beeldvorming.
1.2	Looptijd van het project	3 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Vaatverkalking, hartinfarct, PET-CT, CD40

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

	Fundamenteel onderzoek
X	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)

Wereldwijd hebben miljoenen mensen last van een vernauwing van de slagaderen van het hart, die ontstaan door vaatverkalking. Wanneer een slagader van het hart volledig verstopt raakt, heeft dit tot gevolg dat de hartspier onvoldoende zuurstof krijgt, wat zich uit in pijn op de borst of een hartinfarct. Wanneer een hartinfarct eenmaal ontstaat, kunnen we deze verhelpen door het vat open te maken (dotteren) en een metalen huls (stent) achter te laten om het vat open te houden.

Uit eerder onderzoek weten we dat vaatverkalking niet op elke plek in een vat hetzelfde is. Sommige delen zorgen nooit voor problemen, terwijl andere delen zeer snel tot problemen leiden, dit noemen we in dit voorstel gevaarlijke vaatverkalking (in de literatuur staan dit bekend als de "vulnerable plaque"). Het probleem is echter dat we nauwelijks van tevoren

		kunnen voorspellen welk deel van de vaatverkalking ongevaarlijk is, en welk deel gevaarlijk is. Om gevaarlijke vaatverkalking te herkennen willen wij gebruikmaken van een PET-CT-scanner. Met een PET-CT-scanner kunnen er licht radioactieve stoffen in het lichaam gevisualiseerd worden. Sommige stoffen zijn meer aanwezig in gevaarlijke vaatverkalking. Door de juiste stof in beeld te brengen met een PET-CT scanner, kunnen we dus de gevaarlijke vaatverkalking in het lichaam in beeld brengen. Wij hebben gekozen voor de stof "CD40". Helaas is deze techniek nog te experimenteel om in mensen te mogen uitvoeren. Hierom willen we beginnen in proefdieren. In de proefdieren gaan we op twee verschillende manieren, een antilichaam en een small molecule inhibitor (SMI), CD40 in beeld brengen. Deze twee manieren testen we in muizen die genetisch gemodificeerd zijn en een speciaal dieet krijgen, zodat ze sneller vaatverkalking krijgen. Door gevaarlijke vaatverkalking op te sporen, kunnen we in de toekomst vele hartinfarcten voorkomen. Hierdoor zullen miljoenen mensen langer en gezonder kunnen leven.
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 diagnostische optie voor de miljoenen mensen met vernauwing van de aderen van het hart. In een later stadium zou deze diagnostische optie kunnen leiden tot nieuwe behandelingsopties. Deze experimenten zijn daarnaast van wetenschappelijk belang omdat voor het eerst aangetoond kan worden dat er goed onderscheid gemaakt kan worden tussen gevaarlijke en ongevaarlijke vaatverkalking.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek zullen muizen worden gebruikt, maximaal 168 dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De PET-CT-scan, die eenmalig wordt uitgevoerd, zal onder narcose plaatsvinden. De radioactief gelabelde stof zal worden toegediend onder narcose. Het welzijn van de dieren zal hierdoor licht worden aangetast. De dieren ontwikkelen weliswaar vaatverkalking, maar van de vaatverkalking zullen de dieren geen ongerief ondervinden.
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 licht voor alle dieren (100%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van het experiment zullen de dieren worden gedood en zullen de lichaamsslagader (de aorta), het hart en de andere organen worden uitgenomen voor verdere microscopische analyse.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom	De techniek die we hier beschrijven is nog te experimenteel om in mensen te mogen uitvoeren. Hierom willen we beginnen in proefdieren. In de proefdieren kunnen we aantonen dat het in beeld brengen van CD40 werkt om gevaarlijke vaatverkalking te detecteren.

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Vaatverkalking is een zeer complex proces, waarin een groot deel van het lichaam (de vaten, het hart, de lever, het immuunsysteem, etc.) een rol speelt. Doordat zoveel verschillende organen een rol spelen kan dit onderzoek nog niet gesimuleerd worden, danwel als organ-on-a-chip of in een computermodel. Dit onderzoek kan alleen in levende zoogdieren voldoende worden getest , muizen zijn hier als diermodel zeer geschikt voor, aangezien vaatverkalking in muizen sterk lijkt op vaatverkalking in mensen.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er zijn maatregelen getroffen om het benodigd aantal dieren zo laag mogelijk te houden. Door gebruik te maken van een speciale muizenstam, 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.
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.	Het gekozen muismodel is een veelvuldig beschreven en geaccepteerde methode om vaatverkalking te bestuderen. Daarbij zijn de gebruikte muizen het meest geschikt vanwege de hanteerbaarheid en de aanleg tot vaatverkalking. Onze onderzoeksgroep heeft ruime ervaring met zowel het diermodel als de gebruikte diersoort.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De scan zal onder narcose worden uitgevoerd. Dit geldt ook het doden van de dieren. Indien een dier meer dan licht ongerief ervaart zal het dier, op basis van de humane eindpunten, uit het experiment worden gehaald en gedood. Met deze maatregelen kunnen de negatieve gevolgen voor het welzijn zo veel mogelijk worden beperkt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee