



Niet-technische samenvatting 20173346

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Dag- en nachtritmes in vetstofwisseling en de gevolgen voor atherosclerose
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hart- en vaatziekten, dag- en nacht ritmes, slagaderverkalking, vetstofwisseling

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)	Hart- en vaatziekten vormen wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. De onderliggende oorzaak van hart- en vaatziekten is vaak slagaderverkalking: een geleidelijk proces waarbij cholesterol en vetten zich ophopen in de bloedvaatwand, wat ervoor zorgt dat de bloedvaten steeds nauwer worden. Verstoringen in dag- en nachtritmes waaronder het werken in ploegendiensten, jetlags en blootstelling aan licht in de nacht zijn geassocieerd met de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Echter is oorzakelijk verband in de mens om verschillende redenen lastig vast te stellen. In dit project wordt in muismodellen onderzoek gedaan naar dit mogelijke verband. Daarnaast zullen we testen of dagelijkse ritmes in de verwerking van cholesterol en vetten ook van belang zijn wanneer we slagaderverkalking juist proberen tegen te gaan.
---	--

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<u>Maatschappelijk belang:</u> Hart- en vaatziekten komt veel voor bij ouderen, maar de antecedenten waaronder slagaderverkalking ontwikkelen zich al op jongere leeftijd en onze westerse levensstijl versnelt dit proces. Niet alleen door de keuzes die we maken met betrekking tot voeding en fysieke activiteit, maar waarschijnlijk ook door verstoringen in dag- en nachtritmes. Het is waarschijnlijk niet realistisch om te denken dat dit geheel voorkomen kan worden, wel kunnen we onderzoek doen naar welke verstoringen precies leiden tot de ontwikkeling van hart- en vaatziekten en op basis van die kennis verder onderzoeken hoe we de negatieve gevolgen kunnen minimaliseren. <u>Wetenschappelijk belang:</u> Dit onderzoek zal mogelijk meer en nieuwe inzichten geven in de relatie tussen verstoringen in het dag- en nachtritme en de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. De bevindingen uit dit project kunnen leiden tot nieuwe strategieën in wetenschappelijk onderzoek voor de preventie van hart- en vaatziekten in bijvoorbeeld werknemers die ploegendiensten draaien.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Dit onderzoek wordt uitgevoerd in maximaal 2364 muizen over een periode van 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In een gedeelte van de experimenten ondergaan de dieren verschuivingen in hun slaap-waakritme. In een ander deel ontvangen de dieren therapie welke bestaat uit blootstelling aan kou of het toedienen van medicijnen. Een deel van de dieren zal een operatie ondergaan (onder narcose), er wordt gedurende de experimenten maximaal 5x bloed afgenomen, dieren worden gewogen, een vetmeting uitgevoerd, en er vindt tijdelijke individuele huisvesting plaats voor metingen van het energieverbruik.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De meeste dieren hebben matig ongerief (82%), de rest heeft licht ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood en organen worden uitgenomen voor de bepaling van de mate van slagaderverkalking en om meer inzicht te krijgen in onderliggende stofwisselingsprocessen.

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.	Vetstofwisseling en de ontwikkeling van slagaderverkalking zijn complexe processen waarbij meerdere organen betrokken zijn, wat niet na te bootsen is in kweekschalen. Daarnaast is de ontwikkeling van slagaderverkalking niet direct in de mens te meten. Dit maakt dat de interactie tussen verstoring van dag-nacht ritmes en slagaderverkalking het beste in proefdieren kan worden onderzocht, waarbij de muis een uitermate geschikt model is.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo	Geschikte experimentele opzet en statistische analyse is toegepast om het optimale aantal dieren te gebruiken. Data uit pilot experimenten zijn gebruikt om juiste power analyses uit te voeren. Sommige experimenten in

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

de aanvraag zullen alleen uitgevoerd worden als eerdere experimenten succesvol uitgevoerd zijn en aanleiding geven tot verder onderzoek. Om deze reden is het mogelijk dat het uiteindelijke aantal benodigde dieren lager is dan beschreven in deze aanvraag.

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.

Dieren zullen in sociale groepen worden gehouden, tenzij anders aangegeven, en zullen beschikking hebben tot genoeg nestmateriaal. Wij trachten tijdens experimentele procedures de pijn te minimaliseren en het welzijn van de dieren te verhogen, bijvoorbeeld door gebruik te maken van niet-invasieve manieren om energieverbruik en de hoeveelheid vet in het lichaam te meten. Ook worden muizen in een bekende omgeving gehouden, om stress te minimaliseren, en dit vergroot ook de betrouwbaarheid van de verkregen experimentele resultaten. Anesthesie wordt gebruikt voor operaties, en pijnstilling wordt na de operaties gegeven. Muizen worden uit de studie gehaald als humane eindpunten worden bereikt voor het einde van de studie.

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

Goede dagelijkse monitoring van de proefdieren stelt ons in staat het ongerief zo gering mogelijk te houden. Daarnaast zullen de dieren in groepen gehuisvest worden en kooiverrijking krijgen. Er worden niet-invasieve methoden gebruikt om ongerief te minimaliseren. Indien er onvoorziene negatieve gevolgen ontstaan voor het welzijn van de proefdieren zullen de betreffende dieren uit de studie genomen worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee