



Niet-technische samenvatting 20198704

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Verlaging van het stollingseiwit von Willebrand factor als therapie voor slagaderlijke trombose
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Von Willebrand factor; arteriële trombose;

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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 zijn één van de belangrijkste doodsoorzaken. Mensen met een verhoogd gehalte van het bloedstollingseiwit 'von Willebrand factor' (VWF) lopen meer risico op het krijgen van slagaderlijke (arteriële) trombose. Mensen met te weinig VWF hebben juist een lager risico dan de algemene bevolking. De huidige trombosebehandeling remt de bloedstolling, maar verhoogt het bloedingsrisico. Dit onderzoeksproject zal een nieuwe benadering onderzoeken, waarbij het gehalte VWF in het bloed net voldoende verlaagd wordt om het tromboserisico te verminderen, zonder het bloedingsrisico te verhogen. Uitkomst van het project is of veilig en effectieve verlaging van VWF mogelijk is.
---	---

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>Dit onderzoek is gericht op de ontwikkeling van een nieuwe behandelingsstrategie waarbij VWF alleen verlaagd wordt in de zogenaamde bloedvat endotheelcellen waarin het VWF geproduceerd wordt. Hierbij wordt ook onderzocht of deze verlaging effectief genoeg is om het tromboserisico te verminderen en of het niet te sterk geremd wordt waardoor bloedingen kunnen ontstaan.</p> <p>Het onderzoek kan op langere termijn leiden tot een nieuwe trombosebehandeling. Daarnaast levert het veel informatie op over de biologische regulatie van de aanmaak van VWF.</p>
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project zullen er muizen gebruikt worden, maximaal 854.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen krijgen een injectie met een stof die VWF-productie moet remmen, dit veroorzaakt licht ongerief, maar er worden geen verdere negatieve gevolgen verwacht. Bloedafnames worden altijd gecombineerd met effectieve pijnstilling of algehele verdoving. Daarnaast wordt bij de dieren de tijd tot het stoppen van een bloeding gemeten, ook dit wordt onder algehele verdoving gedaan. Om de effecten van deze stof op VWF-productie te kunnen bestuderen worden de dieren geëuthanaseerd aan de hand van zeer strikte richtlijnen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De ernst van vrijwel alle beschreven dierproeven kunnen geschaald worden als licht (92%), met uitzondering van één experiment waarbij meerdere keren bloed uit de staart wordt afgenomen, de ernst wordt hierbij als matig (8%) ingeschaald. De dieren zullen weinig ongerief ervaren van de injecties, omdat deze geacht worden geen bijwerkingen te veroorzaken. Bij de procedures waarbij bloed afgenomen wordt, krijgen de dieren pijnstilling of verdoving wanneer relevant en noodzakelijk. Bij herhaalde kleine bloedafnames is er hersteltijd tussendoor. Na grote bloedafnames onder anesthesie volgt ook euthanasie. De procedure waarbij VWF-verlaging op trombose ontwikkeling bij aderverkalking wordt bestudeerd, gaat gepaard met het geven van een cholesterolrijk dieet, maar dit veroorzaakt geen extra ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na de experimenten geëuthanaseerd. Bloed, organen en eventuele stolsels worden afgenomen voor analyse.

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.	Arteriële trombose is een zeer complexe ziekte waarbij onder anderen de vaatwand, bloedsomloop, bloedcellen en stollingsfactoren bij betrokken zijn. Het trombose- en bloedstollingsproces is niet buiten het lichaam na te bootsen, dus experimenten met intacte dieren zijn onvermijdelijk.
--	---

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

De benodigde dieren om eventuele relevante effecten te kunnen vinden zijn statistisch berekend. Hiervoor zijn gegevens gebruikt vanuit de wetenschappelijke literatuur en uit eerdere studies.

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.

Muizen zijn gekozen omdat zij vergelijkbaar zijn met de mens qua genetica, bloed, bloedsomloop en orgaansystemen. Zij zijn ook makkelijk te kruisen onderling wat belangrijk is in dit project; door twee muizenstammen te kruisen, kunnen wij de menselijke genetische situatie na te bootsen. Een groot aantal mensen hebben namelijk kleine verschillen in het VWF-gen tussen hun twee VWF allelen. Een muizenstam daarentegen bevat genetisch identieke dieren, dus het kruisen van twee verschillende stammen creëert goed gedefinieerde genetische verschillen. En deze verschillen vormen het aangrijpingspunt voor de door ons beoogde effectieve maar veilige nieuwe therapie.

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

Pijnstilling of algehele verdooving wordt toegepast waar nodig. Daarnaast worden de dieren gemonitord, bij substantiële veranderingen in gedrag, gezondheid of gemak, worden ze eerder geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-01-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Een vergunning is verleend voor 788 dieren.