



## Niet-technische samenvatting 202010187-1

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het moduleren van het energiemetabolisme als strategie om hart- en vaatziekten tegen te gaan.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hart- en vaatziekten, slagaderverkalking, stofwisseling, obesitas, diabetes

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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)	<p>Hart- en vaatziekten vormen wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. De belangrijkste onderliggende oorzaak van hart- en vaatziekten is slagaderverkalking. Belangrijke risicofactoren voor slagaderverkalking zijn een te hoog bloedvetgehalte (hyperlipidemie), overgewicht, diabetes en vervetting en ontsteking van organen zoals de lever. Gezonder eten en meer bewegen vermindert de kans op slagaderverkalking, maar is vaak niet afdoende en tevens een uitdaging in onze 24-uurs maatschappij. Omdat daarbij ook de huidige behandelmethoden maar ongeveer 30% van de hart- en vaatziekten voorkomen, zijn we op zoek naar nieuwe behandelmethoden.</p> <p>In ons laboratorium hebben we de beschikking over een muismodel dat wordt</p>
---	--

gekenmerkt door een vetstofwisseling dat erg op die van de mens lijkt. Wanneer we deze muizen een Westers-type dieet voeren ontwikkelen ze dan ook slagaderverkalking. Hierdoor kunnen wij heel gericht en efficiënt onderzoek doen naar medicatie en andere strategieën om slagaderverkalking tegen te gaan. Wij richten ons daarbij op manieren die het energiemetabolisme de juist richting in te sturen. Een voorbeeld daarvan is het activeren van bruin vetweefsel waarvan wij in de laatste jaren al hebben aangetoond dat dit zowel de risicofactoren van, als de slagaderverkalking zelf tegengaat. In tegenstelling tot wit vetweefsel, wat iedereen wel kent omdat het voedingstoffen opslaat en je dik kan maken, zet actief bruin vetweefsel vetten en suikers om naar warmte. Het is dus belangrijk om de lichaamstemperatuur op pijl te houden, maar het gevolg van actief bruin vetweefsel is ook dat vetten en suikers uit de bloedbaan worden onttrokken voor verbranding (=energieverbruik); deze kunnen dan niet langer schade aanrichten aan de bloedvatwand of daarin ophopen.

We zullen binnen dit nieuwe project verder onderzoek doen naar veelbelovende nieuwe strategieën om bruin vetweefsel en in bredere zin het energiemetabolisme te reguleren en vervolgens het effect van deze nieuwe strategieën onderzoeken op risicofactoren van slagaderverkalking en slagaderverkalking zelf.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

In dit project zullen we nieuwe strategieën identificeren om het energiemetabolisme te reguleren en evalueren welke veelbelovende methoden uiteindelijk ook mogelijk klinisch toepasbaar zijn om risicofactoren van slagaderverkalking en slagaderverkalking zelf te verminderen. Doordat ook de onderliggende mechanismen onderzocht zullen worden zal dit project ook mogelijkheden bieden voor nieuwe vormen van preventie van slagaderverkalking. Gezien de immer toenemende economische, maatschappelijke en persoonlijke kosten van hart- en vaatziekten is het nodig om alternatieve behandelstrategieën te onderzoeken.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in maximaal 9313 muizen over een periode van 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Tijdens het experiment zullen handelingen verricht worden die invloed hebben op het welzijn van de dieren. De dieren krijgen een vet- en cholesterolrijk dieet gevoerd, zodat zij slagaderverkalking ontwikkelen. Medicijnen zullen toegediend worden; lichaamsgewicht en lichaamscompositie zal bepaald worden; bloed wordt afgenomen; en het energieverbruik zal bepaald worden in geheel geautomatiseerde metabole kooien. Hiervoor en in sommige experimenten moeten de dieren (deels) individueel gehuisvest worden. En in sommige experimenten ondergaan de dieren operaties (onder narcose).

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Dieren zullen geen ongerief (non-recovery; 2%), licht ongerief (25%) dan wel matig ongerief (73%) ondervinden

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood en organen worden uitgenomen voor verdere analyses, waaronder het meten van de hoeveelheid slagaderverkalking.



## 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 reguleren van het energiemetabolisme en het ontstaan van slagaderverkalking zijn complexe processen waarbij meerdere celtypen en organen betrokken zijn wat niet na te bootsen is in kweekschalen. Dit kan het beste in levende dieren onderzocht worden, waarbij de muis en in het bijzonder het muismodel met een vetstofwisseling dat erg op die van de mens lijkt uitermate geschikt is.

### 4.2 **Vermindering**

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

De opzet van de dierproeven is zodanig geoptimaliseerd, dat er met een minimaal aantal dieren volstaan kan worden. We streven er naar om meerdere vraagstellingen binnen hetzelfde dier te beantwoorden. Onderliggende mechanismen zullen alleen in aparte experimenten bestudeerd worden indien dat nodig is. Daarnaast zijn op verschillende momenten go/no-go momenten ingebouwd om het gebruik van dieren te 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 deze een goed model zijn om de effecten van veranderingen in energiemetabolisme te meten. Zo kan je een muis een vetrijk dieet voeren om de effecten van medicatie op de ontwikkeling van overgewicht/obesitas, insuline resistentie en leververvetting te bestuderen. Daarnaast beschikken we binnen ons laboratorium over een muismodel dat gekenmerkt wordt door een vetstofwisseling dat erg op die van de mens lijkt. Wanneer we deze muizen een Westers-type dieet voeren ontwikkelen ze slagaderverkalking, wat een van de belangrijkste uitkomstenmaten binnen dit project is.

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

Waar nodig zullen eerst kleinschalige proefexperimenten uitgevoerd worden om de proefopzet te verfijnen, alvorens er een uitgebreide dierproef wordt ingezet. Dieren zullen zo veel als mogelijk in sociale groepen worden gehouden en zullen beschikking hebben tot genoeg nestmateriaal. Goede regelmatige monitoring van de dieren stelt ons in staat het ongerief zo gering mogelijk te houden. Eventuele operaties vinden plaats onder verdoving en met adequate pijnstilling. In het geval van onbedoelde effecten waarbij het welzijn van een dier in het geding komt, zal het dier gedood worden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 augustus 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit is een melding.

