



Niet-technische samenvatting 20186605

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Nieuwe medicijnen voor stofwisselingsziekten: manipulatie van de cortisol receptor
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Cortisol, Stofwisselingsziekten

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
 - 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)
- Het stresshormoon cortisol is betrokken bij veel processen in het lichaam. Een verstoorde werking van cortisol heeft daarom veel nadelige gevolgen. Het kan onder andere leiden tot stofwisselingsziekten zoals overgewicht, aderverkalking, diabetes, spierzwakte, botontkalking en leververvetting.
- Het doel van dit project is de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die aangrijpen op de werking van cortisol. We proberen stoffen te ontwikkelen die de nadelige effecten van dit hormoon tegengaan. We proberen ook stoffen te ontwikkelen die de gunstige effecten van cortisol wel hebben, maar niet de nadelige bijwerkingen ervan.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De belangrijkste uitkomst van het project is dat we weten welke stoffen mogelijk verder ontwikkeld kunnen worden tot geneesmiddel. Enerzijds heel nieuwe stoffen, anderzijds alternatieven voor medicijnen die nu veel gebruikt in de kliniek, maar die veel bijwerkingen hebben. Daarnaast zullen de resultaten bijdragen aan een beter begrip van de werking van het stresshormoon cortisol: wat doet het, wat is daar goed aan, en hoe draagt het bij aan het ontstaan van ziekte?
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal zullen er maximaal 1408 muizen worden gebruikt over een periode van 5 jaar.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Tijdens de beoogde experimenten worden potentiële nieuwe medicijnen toegediend. De mogelijke bijwerkingen als gevolg van de nieuwe geneesmiddelen zullen begrensd door het hanteren van humane eindpunten. In sommige experimenten ondergaan de dieren een onderhuidse implantatie; altijd onder narcose en met pijnstilling. Het is een relatief kleine ingreep omdat maar een klein gedeelte van de huid wordt bediend.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	15 % van de dieren ondergaan licht ongerief, 85% van de dieren ondergaan matig ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment worden muizen op een humane manier gedood. Dit is noodzakelijk om gedetailleerde mechanistische informatie te vergaren (door verdere moleculaire analyse van metabole organen en de hersenen).

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.	Een eerste selectie van veelbelovende nieuwe medicijnen wordt gebaseerd op cellijn onderzoek. Op basis hiervan geschikte kandidaat stoffen geselecteerd, en alleen stoffen die deze test doorstaan worden daadwerkelijk getest in dieren. Daarna is het echter wel noodzakelijk om dit in een intact organisme te testen, omdat effecten op stofwisseling en hormoonhuishouding afhankelijk zijn van de wisselwerking tussen verschillende weefsels.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Op basis van eerdere experimenten hebben we powerberekeningen uitgevoerd om het aantal benodigde dieren te minimaliseren. Op basis van onze screening worden alleen de meest veelbelovende stoffen geselecteerd voor verder onderzoek, en hierdoor wordt het aantal benodigde dieren verminderd. In onze experimenten meten we tegelijkertijd markers voor verschillende stofwisselingsziekten, waardoor we in één experiment inzicht krijgen over de werking van een medicijn op verschillende ziekten, in plaats van dit in verschillende experimenten te testen.
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar	In dit onderzoek worden muizen gebruikt omdat verstoring van het cortisol hormoon in muizen en mensen vergelijkbare gevolgen heeft. We meten tegelijk meerdere markers die voorspellend zijn voor het latere ontwikkelen

waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

van verschillende aspecten van metabole ziekte. Deze markers kunnen al na een korte interventie gemeten worden, waardoor dus alleen een korte experimentele interventie nodig is en het ongerief beperkt blijft.

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

Voor operaties wordt narcose en pijnstilling toegepast en dieren worden nauwlettend gemonitord door onderzoekers en dierverzorgers.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 februari 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee