



Niet-technische samenvatting 2016593

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismen en behandeling van mitochondriale dysfunctie in ernstige infecties
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ernstige infectie, chromanol gebaseerde geneesmiddelen, waterstofsulfide, ontsteking, sepsis

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
	☐ 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)	Sepsis, in de volksmond veelal aangeduid als 'bloedvergiftiging', is een ernstige ontstekingsreactie van het hele lichaam, die meestal veroorzaakt wordt door een infectie met bacteriën die de bloedbaan binnendringen. Bij een ernstige sepsis vallen meerdere orgaansystemen uit en is de kans op overlijden zeer groot (tot wel 60%). Mensen met een verstoring van het immuunsysteem zijn extra kwetsbaar voor sepsis, hetgeen b.v. geldt voor ouderen en patiënten met diabetes (suikerziekte). De ontwikkeling van ernstige sepsis lijkt afhankelijk van een ketenreactie van ontsteking en uitval van organen, waarbij een ontsporing van de celstofwisseling centraal lijkt te staan, waardoor er een tekort aan energie ontstaat en schadelijke bijproducten worden gevormd. Recent hebben we een klasse nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld ('chromanolen'), die het ontsporen van de celstofwisseling tegen gaan en daarmee cellen beschermen tegen schade. Het op peil houden van de vorming van waterstofsulfide (H₂S) lijkt een belangrijke rol te spelen bij deze bescherming. De doelstelling van dit project is om te onderzoeken of en hoe chromanolen beschermen tegen sepsis, in dieren met en zonder risicofactoren.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het project biedt uitzicht op de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën voor sepsis door het testen van nieuwe geneesmiddelen en het ontdekken van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In het project wordt uitsluitend gebruik gemaakt van muizen. Het maximale aantal dieren dat gebruikt gaat worden bedraagt 2169.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De te verwachten negatieve gevolgen zijn pijn en stress optredend bij toediening van subcutane injecties, na het ondergaan van een operatie. Alle pijnlijke interventies, behalve enkele subcutane injecties voor de toediening van (pijn)medicatie, worden uitgevoerd onder algehele anesthesie om bewustzijn en pijnperceptie te onderdrukken. Dieren waarin sepsis opgewekt wordt, worden door de aard der zaak erg ziek. Wij proberen ernstige gevolgen zoveel mogelijk tegen te gaan door de dieren vlak na het opwekken van sepsis te gaan behandelen met antibiotica. Alle ingrepen en nazorg wordt door bekwaam personeel uitgevoerd. Zo gauw pijn of lijden wordt vermoed, wordt een subcutane injectie met een pijnstiller gegeven.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het	Ernstig: 1003 – 46% (alle muizen met sepsis) Moderate: 560 – 26% (sham muizen en diabetische controle muizen)

project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Mild: 606 – 28% (resterende dieren)
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen worden na afloop gedood om het brein te kunnen onderzoeken en zo meer aanwijzingen te krijgen over het effect van de benadelingen.

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.	Sepsis is een integrale response van het lichaam en kan dus alleen in dieren worden waargenomen. De chromanolen zijn al uitgebreid getest en werkzaam bevonden in gekweekte cellen, waaronder hersencellen en veel verschillende soorten menselijke cellen. Chromanolen zijn al werkzaam gebleken in een model waarin bacteriële toxines (giftige bacterieproducten) werden toegediend in de longen van cavia's. Ook zijn ze werkzaam gebleken in diermodellen voor onderkoeling en diabetes, zonder dat er bijwerkingen optraden.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In alle experimenten wordt gebruik gemaakt van bestaande en al beproefde modellen. De optimale dosis van de chromanolen is al in eerdere experimenten bepaald.
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 belangrijkste instrument ter verfijning is het toepassen van antibiotica vlak na het opwekken van sepsis. Daarnaast is het project zo gefaseerd, dat in normale muizen eerst het optimale model ontwikkeld en de best werkende stof geïdentificeerd wordt, zodat vervolgexperimenten met veel minder dieren toe kunnen. Er is voor de muis gekozen, omdat (1) voor deze diersoort de meest complete set analyse tools beschikbaar is en (2) deze diersoort het mogelijk maakt om onderzoek te doen in genetisch gemanipuleerde dieren, om de relevantie van bepaalde mechanismen onomstotelijk te bewijzen, en (3) er ervaring is met de onderzochte ziektemodellen in de muis. Door in 1 diersoort te werken kunnen gegevens uit bepaalde deelprojecten toegepast worden in andere.

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

Alle operaties worden onder volledige verdoving uitgevoerd; na de operatie wordt pijnstilling gegeven en zo nodig herhaald; tijdens de postoperatieve periode worden dieren nauwkeurig gemonitord.

De dieren worden dagelijks bekeken en bij verschijnselen die wijzen op ernstig ongerief (bijv. vermagering, afwijkend gedrag) worden de dieren onder verdoving gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	9 september 2016
Beoordeling achteraf	Ja
Opmerkingen	Nee