



Niet-technische samenvatting 2016511

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Bloeddrukverlaging en voorkoming van orgaanschade in spontaan hypertensieve ratten en ratten met hypertensie **door** het gebruik van anti-kanker therapie |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hypertensie, kanker, nierschade, harthypertrofie, endotheeldysfunctie |

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)
- Hoge bloeddruk (hypertensie) komt veel voor en leidt tot een verhoogde kans op hart- en vaatziekten, chronische nierschade en voortijdige sterfte (10 miljoen doden/jaar wereldwijd). Uiteindelijk overlijdt minstens 35% van de bevolking direct of indirect aan de gevolgen van hoge bloeddruk. Een nog groter deel gaat lijden aan de met hypertensie gepaarde ouderdomsziekten, zoals hart-, vaat- en nierziekten, maar ook dementie en suikerziekte (diabetes). Dit tast de kwaliteit van leven van mensen langdurig aan, legt een zware druk op het zorgstelsel, leidt tot hoge zorgkosten en ook tot werkuitval door chronische ziekte. Daarom is een optimale behandeling van hypertensie nodig. Hypertensie kan ook optreden als bijwerking van geneesmiddelengebruik. Recent is duidelijk

geworden dat dit met name geldt voor een nieuwe klasse van anti-kankermiddelen. Aangezien de patiënten die deze middelen krijgen nu veel langer overleven, moet ook rekening gehouden worden met de lange-termijn gevolgen van de verhoogde bloeddruk door deze middelen, en liefst gezocht worden naar manieren om dit te voorkomen. Dit project heeft 2 doelen. Allereerst onderzoekt het nieuwe bloeddrukverlagende middelen (antihypertensiva) in een bekend proefdiermodel voor hypertensie, de spontaan hypertensieve rat (SHR): hoe werken ze, en zijn ze even goed of beter dan de bestaande middelen? Dit model is het bekendste model waarin dergelijke middelen getest worden, en laat toe dat ook de lange-termijn gevolgen van hoge bloeddruk op organen, zoals hart en nier, onderzocht kunnen worden. Als controle fungeert de normotensieve WKY rat. Ten tweede onderzoekt het project met welke bloeddrukverlagende middelen de hypertensie die optreedt tijdens het gebruik van anti-kankermiddelen het beste behandeld kan worden. De anti-kanker middelen worden daartoe aan normotensieve WKY ratten gegeven, en door hun bloeddrukverhoging en orgaandysfunctie zorgvuldig in kaart te brengen kan een rationele voorspelling gedaan worden ten aanzien van de keuze van een antihypertensief middel. Gezien de nieuwheid van deze anti-kankermiddelen en de totale onverwachtheid van het optreden van hypertensie als bijwerking, is het zeer wel mogelijk dat hiervoor een niet reeds bestaand antihypertensivum, maar juist één van de nieuwe middelen die we getest hebben in SHR nodig is. De keuze van de te testen middelen in SHR zal dan ook door de bevindingen in WKY behandeld met anti-kankermiddelen bepaald worden.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het project zal inzicht geven in de werking van nieuwe antihypertensiva, en dankzij een vergelijking met bestaande middelen, kan vervolgens geconstateerd worden of deze middelen de moeite waard zijn om de vervolgstap naar de mens te maken. Tevens brengt het project in kaart hoe de hypertensie bij de toepassing van anti-kankermiddelen het beste behandeld kan worden. Indien dit met bestaande middelen kan, zou dit direct naar de mens vertaald worden. Indien het nieuwe middelen betreft zal dit waarschijnlijk pas na de 5 jaar van het project mogelijk zijn. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er worden maximaal 810 ratten gebruikt (360 SHR, 450 WKY). |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | In ratten met een normale bloeddruk zal een verhoogde bloeddruk worden opgewekt. Hiervan ervaren de dieren geen directe negatieve effecten.

In de dieren wordt onder narcose een zender voor bloeddrukmeting geplaatst. Rond deze operaties wordt pijnstilling gegeven. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | 100% matig |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood bij afsluiting van de proef. De weefsels van de dieren worden verzameld en gebruikt voor dit onderzoek. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|--|---|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het | Hoge bloeddruk is het resultaat van een proces waarbij meerdere organen betrokken zijn. Dit is daarom niet na te bootsen in celkweek of met |
|-----|--|---|

gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

computermodellen.

4.2 Vermindering

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

Voor elk experiment wordt met behulp van een zogenaamde powerberekening het minimale aantal dieren berekend dat nodig is om tot betrouwbare resultaten te komen. Het meten van meerdere variabelen binnen hetzelfde proefdier draagt bij aan vermindering.

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.

Rattenmodellen zijn zeer geschikt voor het bestuderen van hoge bloeddruk en een goede afspiegeling van de situatie in de mens. De modellen zijn goed gekarakteriseerd zodat het mogelijk is om vroege eindpunten te kiezen (nog voordat dieren ernstig ziek worden). Hoge bloeddruk op zichzelf tast het welzijn nauwelijks aan, wel kunnen de ziekten die het gevolg zijn van hoge bloeddruk het welzijn aantasten. De gebruikte modellen maken het mogelijk om vroege eindpunten te hanteren (ziekte nog niet ernstig).

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

De technieken om bloeddruk en andere variabelen te meten zijn geoptimaliseerd en leveren veel en nauwkeurige informatie op over de staat van het dier.

De negatieve gevolgen op het proefdier worden ondervangen door:

- Het bijhouden van dierenwelzijn
- Het toepassen van een humaan eindpunt.
- Adequate pijnstilling

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 februari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

