



Niet-technische samenvatting 2017870

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Voorkomen van orgaanschade bij ratten met hoge bloeddruk en diabetes.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Rat, Bloeddruk, Suikerziekte, Nier, Oog.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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. Zo is diabetes bijvoorbeeld de belangrijkste oorzaak van blindheid in de westerse wereld. Daarom is preventie, vroege herkenning en een betere behandeling nodig. Aanpak van levensstijl door bijvoorbeeld zoutbeperking draagt bij aan de preventie maar kan lang niet alle gevallen voorkomen. Een ideale manier om onderzoek te doen naar de behandeling
---	--

van met diabetes gepaard gaande hypertensie is een rat met zowel hoge bloeddruk als diabetes. In zo'n model kan getest worden wat de gunstige effecten zijn van een bloeddrukverlagend middel op de orgaanschade bij diabetes, in met name nieren, ogen, hart en vaatwand, met andere woorden: het beantwoorden van de vraag of zo'n middel meer doet dan alleen bloeddrukverlaging. Ten tweede kan natuurlijk ook bekeken worden of een diabetes middel dat primair de bloedsuikerspiegels (hyperglycemie) normaliseert wellicht ook gunstige cardiovasculaire effecten heeft, bijvoorbeeld de bloeddruk verlaagt. De doelstelling van dit project is dan ook het testen van nieuwe middelen in een proefdier model voor hypertensie in combinatie met diabetes, de zgn. diabetische TGR(mREN2)27 rat. Dit kunnen zowel middelen zijn die primair op de bloeddruk aangrijpen als middelen die primair op de glycemie aangrijpen. Middelen zullen gegeven worden in een vroeg stadium (preventie aanpak, het voorkomen van orgaanschade) of in een laat stadium (regressie aanpak, i.e., als er bijvoorbeeld al oog- en nierschade is). Tevens zal de zoutinname gevarieerd worden, omdat dit de effectiviteit van deze middelen kan beïnvloeden. De bloeddruk zal gemeten worden door middel van telemetrie, hetgeen tot grote precisie leidt en het aantal benodigde dieren verlaagt. Een zeer uitgebreide evaluatie van de lichaamsvloeistoffen (bloed en urine) alsmede de belangrijkste target organen bij diabetes (nier, ogen, hart en bloedvaten) door middel van biochemische en moleculaire analyses na afloop van de behandeling maakt mogelijk dat er bij een minimaal aantal dieren een maximaal resultaat bereikt wordt, i.e., inzicht in de effecten van de nieuwe middelen. Op basis hiervoor kunnen deze middelen vervolgens ook (beter) ingezet worden bij de patiënt met diabetes en hypertensie.

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

Er zal inzicht worden verkregen in het werkingsmechanisme van nieuwe middelen, zodat deze vervolgens voor de hypertensie patiënt met diabetes ingezet kunnen gaan worden. Dit zal pas na de 5 jaar dit die project omhelst kunnen geschieden. Tevens wordt inzicht verkregen in het werkingsmechanisme van bestaande middelen, i.e., hoe induceert een antihypertensief middel orgaanprotectie of hoe bewerkstelligt een antidiabeticum cardiovasculaire protectie? Op basis hiervan kunnen deze middelen beter ingezet worden bij de juiste patiëntenpopulatie. Dit kan al binnen de termijn van 5 jaar. Een tweede mogelijkheid is dat een dergelijk verbeterd inzicht leidt tot het ontrafelen van nieuwe geneesmiddeltargets, waarvoor vervolgens weer nieuwe middelen ontwikkeld kunnen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden maximaal 800 ratten gebruikt.

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

De meeste dieren hebben verhoogde bloeddruk. Hiervan ervaren de dieren geen directe negatieve effecten.

In een deel van de dieren wordt onder narcose een zender voor bloeddrukmeting geplaatst of chronische nierschade veroorzaakt. Rond deze operaties wordt pijnstilling gegeven.

Bij een aantal dieren wordt diabetes geïnduceerd. Diabetes en nierschade kunnen leiden tot aantasting van de algemene conditie van dieren, zich uitend als verminderde eetlust en activiteit.

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

Hoge bloeddruk, al dan niet in combinatie met diabetes, is het resultaat van een proces waarbij meerdere organen betrokken zijn. Dit is daarom niet na te bootsen in celweek of met 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 nauwkeurig meten van de bloeddruk met een telemetriesysteem en het kwantificeren 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 samengaan met hoge bloeddruk (zoals diabetes) 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

24-08-2017

Boordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee