Niet-technische samenvatting 20185304

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het begrijpen en gericht behandelen van leverziekten.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Leverziekten, macrofagen, fibroblasten, gerichte therapieën, imaging

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 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)

Leverziekten zijn wereldwijd een groeiend gezondheidsprobleem met een sterftecijfer van rond 1.2 miljoen mensen per jaar, wat vooral toe te schrijven is aan een primaire leverkanker.
De meeste leverziekten, zoals chronische hepatitis C, hepatitis B en leverschade ten gevolge van overmatig gebruik van alcohol en te veel vet eten kunnen leiden tot schade aan levercellen of leverkanker.
Leverkanker staat op nummer vijf in de lijst van de kwaadaardigste tumoren en op nummer twee van kanker gerelateerde doden wereldwijd. Op het moment is er geen klinisch goedgekeurde therapie beschikbaar om leverziekten te behandelen.
Dit project richt zich op de cellen in de lever die een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling en progressie van leverziekten. De doelen van het hier voorgestelde project zijn: 1) nieuwe cellulaire processen identificeren die bijdragen aan de progressie van de ziekte en geschikt zijn voor gerichte geneesmiddelen. 2) doelgerichte geneesmiddelen ontwikkelen tegen geïdentificeerde cellulaire processen voor de behandeling van leverziekten.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het fundamentele onderzoek naar nieuwe cellulaire targets zal nieuwe inzichten kunnen geven in de mechanismen van het ontstaan en progressie van leverziekten. Deze kennis kan gebruikt worden voor het bepalen van de prognose en/of diagnose van leverziekten. In dit project zullen nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld die doelcellen in de lever kunnen herkennen en vroege opsporing van leverziekten en gerichte behandeling van leverziekten mogelijk maken.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zullen maximaal 3276 muizen worden gebruikt .
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen ongerief ondervinden van verschillende vormen van leverziekten of leverkanker die bij de dieren zal worden opgewekt. Ook de behandeling met geneesmiddelen kan ongerief veroorzaken. Voor het gebruik van beeldvormende technieken zullen de muizen regelmatig onder narcose moeten worden gebracht.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Totale ongerief voor het hele project zal 95-97% matig en 3-5% ernstig zijn.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren worden na de experimenten pijnloos gedood om de effecten van de therapie op leverziekten en andere organen microscopisch te bestuderen.

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.	Onze geneesmiddelen zijn zo ontworpen dat ze de cellulaire processen in de lever of tumor bereiken. We zullen daarom de remmende effecten van deze therapieën eerst op de cellen in kweekbakjes testen voordat wij overgaan naar dierproeven. Het is helaas niet mogelijk om hiermee de dierproeven volledig te vervangen. De progressie van leverziekten hangt af van zowel de communicatie tussen de verschillende celtypen als ook het immuunsysteem. Om de werkzaamheid van de geneesmiddelen te evalueren hebben we de complexiteit van een diermodel nodig. In aanvulling hierop, kunnen gecombineerde therapieën en hun bijwerkingen op andere organen alleen in een diermodel worden getest. Het is daarom onvermijdbaar en van essentieel belang om diermodellen te gebruiken in dit onderzoek.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om het aantal proefdieren zo laag mogelijk te houden, zullen we alleen die therapieën gebruiken die een gunstig effect laten zien in celkweken. Hierdoor kunnen we het aantal dierproeven verlagen door alleen de meest belovende geneesmiddelen in proefdieren te testen. We hebben voor het muismodel gekozen omdat we veel ervaring hebben met deze modellen en daarom ervoor kunnen zorgen dat de dieren zo min mogelijk ongerief zullen ervaren tijdens de behandelingen. Ook hebben deze modellen minder variatie tussen de groepen wat de grootte van de groepen zal verminderen. Bovendien wordt het aantal benodigde dieren vooraf nauwkeurig berekend met statistische methoden.

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.	Door de ruime ervaring die we hebben met het muismodel, kunnen we het ongerief van de dieren zo gering mogelijk houden. We zullen bijvoorbeeld zieke muizen extra warmte aanbieden. Tijdens de experimenten zullen de dieren elke dag in de gaten worden gehouden en zal hun gewicht regelmatig gecontroleerd worden. We zullen adequate maatregelen nemen als blijkt dat de dieren in de loop van het experiment toch lijden. Als we stoffen toedienen, zullen we narcose vermijden om het bijkomende ongerief hiervan te voorkomen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle handelingen aan de dieren zullen worden uitgevoerd door deskundige en vaardige medewerkers. De dieren zullen regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van ongerief zoals het verlies van gewicht, veranderingen in het gedrag, of verlies van mobiliteit. Om vermijdbaar ongerief te voorkomen zullen dieren tijdig worden gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 mei 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee