



Niet-technische samenvatting 20174486

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Behandeling en diagnostiek van oorzakelijk-geclusterde hart-en vaatziekten.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hoge bloeddruk, beroerte, netwerk farmacologie, personalized medicine, diabetes

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)	Dit onderzoek richt zich op het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor oorzakelijk-geclusterde hart-en vaatziekten. Specifiek richt het zich op therapieën voor beroertes, diabetes en hoge bloeddruk; dit zijn immers ziektebeelden die gekenmerkt worden door een hoge medische noodzaak. Deze ziektebeelden zijn geclusterd omdat ze ontstaat door een onbalans tussen vorming en afbraak van schadelijke zuurstofdeeltjes. Deze onbalans vermindert signalering door cGMP. cGMP signalering is normaal gezien gunstig en een verminderde cGMP signalering, door bijvoorbeeld schadelijke zuurstofdeeltjes, draagt dan ook bij tot het ontstaan van ziektebeelden. Ondanks het feit dat de oorzaken van de hierboven genoemde ziekten zich dus in een netwerk bevinden (zuurstofdeeltjes → verminderde cGMP signalering → schade), richten huidige therapieën zich slechts op de onderdrukking van één van de netwerkcomponenten. Dit is interessant omdat, tenminste in theorie, het met medicijnen behandelen van het hele
---	---

netwerk tegelijk betere resultaten op zou moeten leveren.

Met behulp van het in deze aanvraag beschreven onderzoek zal daarom worden getest of het remmen van verschillende bronnen van schadelijke zuurstofdeeltjes en het tegelijk stimuleren van cGMP signalering leidt tot een maximaal therapeutisch effect met zo min mogelijk bijwerkingen.

Daarnaast zullen we binnen hetzelfde ziektecluster aandacht besteden aan het vinden van deeltjes in bloed/weefsels (biomarkers) die gebruikt kunnen worden om aan te tonen dat iemand de ziekte heeft, welke (combinatie) van medicijnen hij/zij het beste kan krijgen en of de therapie aanslaat.

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

In dit onderzoek zullen combinatietherapieën getest worden. Het ligt in de lijn der verwachting dat deze combinatietherapieën niet alleen een beter therapeutisch effect zullen hebben dan mono-therapieën maar ook gekenmerkt zullen worden door een verminderde hoeveelheid bijwerkingen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen ratten en muizen worden gebruikt. Het maximale aantal te gebruiken muizen en ratten wordt op respectievelijk 2126 en 748 geschat.

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

De ziektemodellen die gebruikt worden, hebben invloed op het welzijn van de dieren. De symptomen zijn te vergelijken met de symptomen die mensen ondervinden wanneer zij diabetes of een herseninfarct hebben. De dieren die een herseninfarct ondergaan zullen symptomen vertonen van eenzijdige verlamming, verminderde coördinatie en algehele malaise. De dieren die gebruikt worden voor de studie naar suikerziekte zullen in gewicht toenemen. Daarnaast kan het zo zijn dat ze last krijgen van staar en zijn ze gevoeliger voor het ontwikkelen van infecties.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Het zwaarste ongerief wordt ingeschat op ernstig. Dit betreft 69% van de dieren. De overige dieren hebben mild (20%) en matig (10%) ongerief. Een klein deel van de dieren zal na de anesthesie niet meer ontwaken (non-recovery, 1%)

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van het experiment zullen de dieren worden geëuthenaseerd.

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.

De aandoeningen die we bestuderen zijn van complexe aard en er zijn meerdere organen/weefsels bij betrokken. Deze interacties zijn niet na te bootsen door het gebruik van bijvoorbeeld cellen. Daarnaast hebben de te testen geneesmiddelen invloed op het organisme als geheel en heeft het organisme invloed op de verwerking van de geneesmiddelen. Het gebruik van dieren is dan ook noodzakelijk voor onze experimenten.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal

Voor alle experimentele groepen worden vooraf berekend hoeveel dieren er nodig zijn om een bepaald effect met voldoende zekerheid te kunnen aantonen. Daarnaast zijn de experimenten gefaseerd opgebouwd gepland: als de therapie met de individuele geneesmiddelen niet werkt, zullen we de

dieren wordt gebruikt.

combinatietherapie niet toepassen etc. Bij alle experimenten zullen in eerste instantie mannetjes en vrouwtjes worden gecombineerd in de analyse (dit lijkt meer op de situatie bij mensen waar ook mannen en vrouwen de ziekte krijgen). Alleen als blijkt dat er een verschil is tussen de geslachten zullen we de aantallen van beide geslachtsgroepen verdubbelen. De totale genoemde aantallen zijn gebaseerd op deze laatste situatie, wanneer er geen geslachtsverschillen zijn, zullen we dus aanzienlijk minder dieren nodig hebben.

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.

De gebruikte diermodellen voor de verschillende ziektes zijn allen zeer bekende modellen binnen de betreffende vakgebieden. Daarnaast produceren deze diermodellen gelijkaardige symptomen als mensen met vergelijkbare aandoeningen.

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

Waar nodig wordt narcose en pijnbestrijding gegeven en zullen extra maatregelen zoals een verwarmde omgeving en speciaal voedsel worden toegepast om het ongerief te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 juli 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee