



## Niet-technische samenvatting 202010325

### 1 Algemene gegevens

|                                 |                                                                             |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project       | Genezende behandeling voor hoge bloeddruk controleren                       |
| 1.2 Looptijd van het project    | 01.05.20-31.12.23                                                           |
| 1.3 Trefwoorden<br>(maximaal 5) | Hypertensie, geneesmiddelcombinatie, genetisch gehumaniseerde oudere muizen |

### 2 Categorie van het project

|                                              |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek                                                                               |
|                                              | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                                                     |
|                                              | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie                                               |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid                             |
|                                              | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort                                                     |
|                                              | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding                                                                         |
|                                              | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek                                                                                 |
|                                              | <input type="checkbox"/> 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) | Hypertensie/hoge bloeddruk is van groot medisch belang als risicofactor en vormt samen met leefstijlfactoren als obesitas/ernstig overgewicht en diabetes/suikerziekte een oorzaak van hartinfarct, beroerte, andere chronische aandoeningen en overlijden. Met uitzondering van 5% van de patiënten met secundaire hoge bloeddruk waarbij er wél een oorzaak voor de hoge bloeddruk kan worden aangetoond, is in de resterende 95% van alle gevallen de oorzaak van hoge bloeddruk niet bekend. Daardoor is de behandeling van hoge bloeddruk niet-specifiek en niet effectief. We hebben voor het eerst een moleculair mechanisme van primaire hoge bloeddruk ontdekt dat voor de eerste keer de mogelijkheid biedt op een genezende behandeling van de oorzaak oftewel een causale, curatieve therapie. Bij dit mechanisme zijn meerdere eiwitmoleculen tegelijkertijd aangetast, die door middel van een combinatietherapie behandeld moeten worden. Gelukkig zijn er voor alle eiwitmoleculen geregistreerde medicijnen die direct kunnen worden gebruikt. Wij willen dus de werkzaamheid en de optimale |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

geneesmiddel combinatie valideren in een geschikt proefdiermodel van oudere genetisch gemodificeerde muizen met precies hetzelfde mechanisme voor menselijke hoge bloeddruk. Na deze succesvolle preklinische fase zullen wij direct naar een klinische proef gaan.

- |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | Als de experimentele combinatietherapie slaagt en de bloeddruk verlaagt, dan zouden we een preklinisch proof-of-concept hebben voor een genezende behandeling van de oorzaak van primaire hoge bloeddruk en een optimale combinatie van geneesmiddelen en dosisverhoudingen om te vertalen in een klinische fase II-studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>                                                                  | 22 oudere muizen met het mechanisme van menselijke hoge bloeddruk.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>                                     | Als de muizen ouder worden krijgen ze een telemetrische bloeddrukmeter door ervaren dierproef-assistenten geïmplantéerd om de ontwikkeling van hoge bloeddruk te monitoren. Mogelijke gevolgen van veroudering in deze muizen (verouderingspathologie) kunnen zijn: abnormale groei van weefsel/kanker (neoplasma/lymfoom), longontsteking (acidofiele macrofaagpneumonie), nierziekte (nephropathie) of nieraandoening (urinair obstructief syndroom) en hartfalen (cardiale disfunctie). Bovendien hangt veroudering vaak samen met een verhoging van de bloeddruk, waarvan we denken dat ons mechanisme een sleutelrol in speelt. Na de laatste meting worden de muizen geëuthanaseerd om biomarkers te meten. |
| <p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>                                                       | De dieren zullen gezien de leeftijd van 1-2 jaar lijden aan verouderingspathologie. In combinatie met de andere handelingen zal 100% van de dieren matig ongerief ervaren.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>                                                                                     | Bloed- en orgaanafname voor bepaling van het geneesmiddelniveau en analyse van biomarkers na euthanasie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 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.

Deze experimenten kunnen niet worden uitgevoerd met behulp van in vitro of gekweekte/nagebootste organen (organoïdenmodel), aangezien hoge bloeddruk een systeemziekte is die verschillende soorten cellen, weefsels, organen en orgaansystemen aantast die elkaar beïnvloeden. Daarom is het niet mogelijk om een dergelijk gecompliceerd mechanisme, waarbij pathologische aandoeningen optreden door meerdere oorzaken, na te bootsen door alleen cellijnen of gekweekte/nagebootste organen (organoïden) te gebruiken.

### 4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo

Omdat het genetisch gemodificeerde muismodel bekend is, zijn hiervoor geen pilot-experimenten nodig. Het aantal dieren wordt verminderd door de manier van medicijn testen: we beginnen in dezelfde muis met ultra-lage

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

sub drempelwaarden en verhogen de doses geleidelijk op een gecontroleerde manier. Zo zijn minder dieren nodig dan dat er verschillende doses op aparte muizen moeten worden getest. Op basis van de verwachte verhoogde bloeddruk en variabiliteit zijn zo alleen 11 behandelde dieren en 11 controle dieren nodig om een verlaging tot het normale bloeddrukniveau zeker te kunnen meten.

#### 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 mechanisme van het subtype van menselijke hoge bloeddruk bevat een gen (Nox5) dat in muizen en ratten niet bestaat. Er bestaat maar één genetisch gemodificeerd muismodel waarin dit menselijke gen is geïntroduceerd waardoor deze muizen als ze ouder worden, net als bij mensen, hoge bloeddruk ontwikkelen. Dus is dit het perfecte proefdiermodel om geneesmiddelen te testen die later in klinisch onderzoek in mensen met een Nox5 afwijking getest gaan worden.

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

Alle procedures en experimenten met dieren worden uitgevoerd door ervaren technici en onderzoekers. Dit verhoogt de kwaliteit van de technieken en verkort de tijd die nodig is om experimenten uit te voeren. Ervaren dierenverzorgers dienen medicijnen toe. Hiermee willen we dierenleed en angst verminderen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 januari 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee