

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De eigenschappen van biologische medicijnen in proefdieren voorspellen met verschillende beeldvormingstechnieken.
- 1.2 Looptijd van het project | 28-11-2017 - 28-11-2022
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kanker, longschade, biologics, bijwerkingen, beeldvorming

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)
- Voor de behandeling van uiteenlopende ziekten zoals kanker, diabetes en reumatoïde artritis worden momenteel nieuwe medicijnen ontwikkeld. Een groot deel van deze medicijnen zijn zogenaamde biologics. Biologics zijn, in tegenstelling tot conventionele medicijnen die veelal chemisch vervaardigd zijn, biologisch actieve eiwitten. Hoewel deze biologics vaak erg goed werken kunnen ze ook bijwerkingen veroorzaken. In dit project worden nieuwe methoden ontwikkeld om in een vroeg stadium van de ontwikkeling van deze geneesmiddelen met geavanceerde scan-technieken de volgende inzichten te krijgen van het biologisch gedrag van deze geneesmiddelen: 1) werkzaamheid/therapeutische effectiviteit en 2) bijwerkingen. Omdat longschade een relatief veelvoorkomende bijwerking is van biologics, zullen verschillende markers getest worden om vroegtijdig te kunnen voorspellen of biologics deze bijwerking zullen veroorzaken. Daarnaast worden merkstoffen aan biologics gekoppeld zodat het gedrag van het geneesmiddel *in vivo* in beeld gebracht kan worden met geavanceerde scan-technieken (PET/SPECT, optische beeldvorming en massa spectrometrie). Om te zorgen voor correcte PET/SPECT beeldvorming zal de radioactieve stof op verschillende manieren aan biologics worden gekoppeld en bepalen we in hoeverre de koppeling tussen de radioactieve stof en de biologic stabiel is en of de biologics op de juiste plek accumuleren door de specifieke locatie in het zieke weefsel en in de gezonde weefsels te bepalen. Daarnaast zal worden bekeken wat de invloed is van de plaats van de injectie (bijvoorbeeld direct in het bloedvat of in een buikploo), waardoor het wellicht mogelijk zou zijn dat patiënten zelf de therapie kunnen toedienen, zoals nu ook het geval is bij diabetes. Uiteindelijk zal worden onderzocht of het mogelijk is om met de radioactieve stof vast te stellen of een biologic ook daadwerkelijk een therapeutisch effect heeft.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Met de resultaten van dit onderzoek kunnen de therapeutische effectiviteit en de bijwerkingen van een nieuw geneesmiddel in een eerder stadium worden ingeschat. Daarnaast zal het mogelijk zijn om te onderzoeken of biologics door patiënten zelf kunnen worden toegediend.

| | | |
|-----|---|--|
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | De experimenten zullen worden uitgevoerd in muizen en ratten. We verwachten gedurende vijf jaar maximaal 4440 muizen en 4575 ratten nodig te hebben. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De mogelijke negatieve gevolgen voor de dieren bestaan uit: Stress, ongemak, pijn en conditie verlies veroorzaakt door tumorgroei Stress, ongemak en pijn veroorzaakt door injecties Stress, ongemak, pijn, conditieverlies en angst door chirurgische handelingen Stress, ongemak, pijn, conditieverlies, angst en bemoeilijkte ademhaling door longschade Ongemak en angst tijdens het bijkomen van narcose |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Het merendeel van de dieren in het onderzoek zal matig ongerief ondervinden (98%). Bij een klein deel van de dieren zou het mogelijk zijn dat ernstig ongerief optreedt (2%). Bij maximaal 4306 muizen (97%) en maximaal 4518 ratten (99%) zal het ongerief matig zijn. Bij maximaal 134 muizen (3%) en maximaal 57 ratten (1%) kan het ongerief ernstig zijn. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De proefdieren worden aan het einde van het experiment gedood om verder ongerief te voorkomen en om de tumoren te kunnen verwijderen voor verdere analyse. |

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.
- Alleen biologics die in het laboratorium gunstige karakteristieken hebben laten zien (bijvoorbeeld stabiliteit, werkzaamheid getest op gekweekte kankercellen) worden in proefdieren getest. Dit vergroot de kans op een succesvol experiment. Om de eigenschappen van biologics *in vivo* te bestuderen zijn geen proefdiervrije alternatieven beschikbaar, dit kan alleen in het lichaam. Daarnaast kan het alleen in proefdieren omdat we met deze studie in een vroeg stadium van het ontwikkelingsproces van biologics willen onderzoeken of met geavanceerde beeldvormingstechnieken het biologisch gedrag voorspeld kan worden. In dit vroege stadium van de ontwikkeling zijn de medicijnen nog niet goedgekeurd voor gebruik in patiënten of gezonde vrijwilligers.
-
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Voorafgaand aan een dierproef wordt systematisch literatuuronderzoek gedaan naar alle relevante informatie met betrekking tot de dierproef, om te voorkomen dat experimenten worden uitgevoerd die al eerder zijn gedaan. Daarnaast wordt op basis van statistiek, eerdere experimenten, en gegevens uit de literatuur, uitgerekend bij welk aantal dieren klinisch relevante en significante verschillen aangetoond kunnen worden, zodat niet meer dieren gebruikt worden dan nodig.
-
- 4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Voor dit onderzoek worden muizen en ratten gebruikt omdat methoden om het *in vivo* gedrag van biologics te bepalen niet in lagere diersoorten kan worden onderzocht. Het ongerief van het dier wordt zo laag mogelijk gehouden door het gebruik van anesthesie en pijnstilling wanneer dit nodig is (bijvoorbeeld tijdens chirurgische ingrepen). Om stress te verminderen worden de dieren meestal in groepen gehuisvest en wordt bijvoorbeeld kooiverrijking gebruikt.
-

4.4

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

Het ongerief ten gevolge van tumorgroei wordt geminimaliseerd door de experimenten te starten wanneer de tumoren nog klein zijn en bijna geen ongerief veroorzaken. Indien de tumoren te groot worden of meer dan het toegestane ongerief gaan veroorzaken (bijvoorbeeld doorgroei in de omliggende weefsels) wordt het dier uit het experiment genomen en gedood. In het geval van longschade zullen de dieren naast de observaties van algemeen ongerief ook op ademhaling gecontroleerd worden. Als de ademhaling voor langere tijd erg moeizaam gaat en het dier teveel lichaamsgewicht verliest zal het dier uit het experiment genomen en gedood worden.

Indien handelingen pijn en ongerief veroorzaken worden pijnstillers toegediend en/of wordt de handeling onder narcose verricht (bijvoorbeeld bij chirurgische ingrepen).

Daarnaast wordt het welzijn van de dieren dagelijks gecontroleerd door ervaren diervverzorgers en/of biotechnici. Indien de gezondheid van het dier meer dan toegestaan achteruit gaat (bijvoorbeeld te zien aan gedrag, voedselinname, gewichtsverlies) wordt het dier uit het experiment genomen en gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 12 januari 2018

Beoordeling achteraf

| Ja

Andere opmerkingen Nee