



Niet-technische samenvatting 2016595-2

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van detoxificerende eiwitten in de werkzaamheid en toxische bij-effecten van huidige en experimentele geneesmiddeltherapie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geneesmiddel-therapie, detoxificatiemechanismen, werkzaamheid, ziekte (kanker), therapie-optimalisatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" 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)	De rationele, "evidence-based" ontwikkeling en toepassing van steeds effectiever geneesmiddelen heeft de levensverwachting en kwaliteit van leven van mensen over de afgelopen 100 jaar drastisch verbeterd. In de praktijk van het gebruik van bestaande en nieuw ontwikkelde geneesmiddelen zijn er echter nog steeds zeer veel beperkingen door de manier waarop het lichaam omgaat met geneesmiddelen, en doordat veel geneesmiddelen bij onjuiste dosering hetzij zeer giftig, danwel praktisch onwerkzaam kunnen zijn. De zogenaamde "detoxificerende systemen" zijn een van de belangrijkste bepalende factoren voor hoe het lichaam omgaat met geneesmiddelen, en dus voor hun veiligheid en effectiviteit. In dit project verkrijgen we fundamenteel inzicht in de werking van deze detoxificerende
---	--

	systemen in het lichaam, en hoe hun activiteit kan variëren of doelbewust veranderd kan worden. Deze inzichten kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het optimaal veilig en effectief toepassen van bestaande geneesmiddelen, en aan het optimaal ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De inzichten verkregen uit dit onderzoek zullen van groot belang zijn bij het in de toekomst verder ontwikkelen van de toepassing van bestaande geneesmiddelen, maar vooral ook bij het ontwikkelen van geheel nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast kunnen er gericht strategieën worden ontwikkeld om geneesmiddel therapie te verbeteren door het gericht remmen van een of meer detoxificerende systemen. Dit project zal derhalve bijdragen aan het ontwikkelen van veiliger, therapeutisch effectiever en uiteindelijk ook kosten-effectiever gebruik van geneesmiddelen.

Wij verwachten voor dit onderzoek 31.770 **muizen en ratten** in 5 jaar nodig te hebben, **waarvan maximaal 500 ratten**.

- Lichte chirurgische ingrepen tijdens het maken van genetisch gemodificeerde lijnen.
- Licht ongerief ten gevolge van weefsel sampling om het genotype van **dieren** te controleren.
- Mogelijk (licht) ongerief als gevolg van de genetische modificatie.
- Het toedienen van de geneesmiddelen en regelmatige bloedafname om de concentratie van die geneesmiddelen te vervolgen.
- Eventueel toxische effecten van de toegediende geneesmiddelen (kortdurend).

Gering ongerief, inclusief alleen terminale procedures onder anesthesie (ca. 25%), in totaal ca. 88%
 Matig ongerief in ca. 10%
 Ernstig ongerief in ca. 2%

De dieren worden gedood.

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.
-----	--

Wij testen voorafgaand aan eventuele "in vivo" proeven in muizen eerst zeer uitgebreid "in vitro" (in de reageerbuis) wat de interactie is tussen geneesmiddelen en de detoxificerende systemen. Deze in vitro proeven maken al een veel gerichtere aanpak mogelijk wanneer we de stap naar in vivo proeven maken. Het is echter vooralsnog onmogelijk om in de reageerbuis, of met computermodellen of zelfs "lab-on-a-chip" modellen een adequate beschrijving te geven van de uiterst complexe interacties die er in het lichaam plaatshebben tussen geneesmiddelen, de detoxificerende systemen en allerlei andere factoren die in het lichaam het gedrag van geneesmiddelen beïnvloeden. Derhalve is de enige manier om hier adequaat mechanistisch inzicht in te krijgen om dit in een in vivo situatie, dus in proefdieren, te bestuderen. De verkregen inzichten dragen sterk bij aan het optimaliseren van het gebruik van geneesmiddelen in mensen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Minimaal benodigde groepsgroottes om de verschillende vragen adequaat te beantwoord worden bepaald op basis van onze zeer uitgebreide ervaring (>20 jaar) met dit type proeven in muizen. Door gebruik te maken van gerichte genetische modificaties van verschillende detoxificerende systemen kunnen we heel gericht en betrouwbaar bepaalde problemen bestuderen, met veel lager gebruik van het aantal muizen dan wanneer we deze problemen zouden moeten benaderen door, bijvoorbeeld, het farmacologisch remmen van deze systemen in wild-type muizen. Het gebruik van de efficiënte CRISPR-Cas9 techniek beperkt het aantal muizen nodig om een gewenste genetische modificatie te verkrijgen.

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.

De keuze voor de muis als proefdiermodel voor dit type onderzoek komt voort uit de volgende overwegingen: (1) De muis is een zoogdier en vertoont qua orgaan-structuur en -interactie en genetische opbouw wat betreft verwerking van geneesmiddelen grote overeenkomst met de mens, waardoor het mogelijk is om veel principes die opgaan in de mens eerst in de muis te bestuderen. Daar komt nog bij dat we in een aantal gevallen het endogene muizensysteem voor verwerking van geneesmiddelen hebben vervangen door het menselijke analoog, waardoor we nog beter in staat zijn om te voorspellen, op basis van wat we in deze muizen vinden, wat er in mensen zal gebeuren met de bestudeerde geneesmiddelen. (2) Er zijn al veel verschillende stammen van muizen beschikbaar die we kunnen combineren met onze nieuwe stammen, teneinde nog beter te voorspellen wat het gedrag van geneesmiddelen in vivo zal zijn. (3) De muis is een goed toegankelijk proefdier, dat goed te houden en te hanteren is. **Voor de rat wordt alleen gekozen als deze diersoort een beter model is dan de muis.**

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

Als kanker onderzoeksinstituut gebruiken we standaard de internationale "Code of Practice" in kankeronderzoek met proefdieren, waarbij ook farmacologische en toxicologische aspecten goed gedekt zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 november 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging, er wordt een diersoort toegevoegd aan de vergunning.

