

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Onderzoek naar de beste manier van toedienen van medicijnen voor myotone dystrofie
1.2	Looptijd van het project	1-1-2019 - 31-12-2024
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	

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)	Myotone dystrofie type 1 (DM1) is een erfelijke ziekte die wordt veroorzaakt door een verandering in het DNA, waardoor onder andere spierklachten ontstaan. Met een incidentie van 1:10.000 is DM1 een relatief veel voorkomende ziekte en heeft een grote invloed op het dagelijks leven van patiënten. Er is op dit moment geen behandeling beschikbaar. Het hier beschreven project zal bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie voor deze patiënten gebaseerd op zogenaamde antisense oligonucleotiden. Antisense oligonucleotiden vormen een nieuwe klasse van medicijnen die heel doelgericht en precies passen - als een soort pleister - op een klein deel van het erfelijk materiaal (DNA) of de kopiën daarvan (RNA) in een cel. Het doel van dit project is om antisense oligonucleotiden effectiever in de juiste organen te brengen door nieuwe chemische varianten te gebruiken of door ze in nanodeeltjes te verpakken. Nanodeeltjes zijn 1 - 100 nm grote complexen die worden gebruikt om medicijnen in te verpakken om daarmee de opname van die medicijnen in het lichaam te verbeteren.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project zal inzicht geven in de weefselspecificiteit van de geteste formuleringen. Daarnaast zullen veelbelovende formuleringen op den duur in klinische trials kunnen worden getest, waarmee een behandeling voor myotone dystrofie dichterbij komt. Deze aanpak zou in de toekomst ook gebruikt kunnen worden voor vergelijkbare spieraandoeningen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor de experimenten in dit project zullen muizen worden gebruikt, welke eenzelfde genetische mutatie hebben als myotone dystrofie patiënten. In totaal zullen maximaal 948 dieren worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren hebben een mutatie die leidt tot ziekteverschijnselen zoals spierzwakte, groeiachterstand en verhoogde kans op neonatale sterfte. De dieren zullen stress ondervinden door wegen en vasten, en kortdurende pijn als gevolg van injecties en bloedafnames. Bewegings- en gedragstesten kunnen leiden tot stress en spierklachten.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachting is dat 6% van de dieren licht ongerief ervaart en 94% matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van een experiment zullen muizen worden gedood voor weefselisolatie. Dit is noodzakelijk om het effect van de behandeling te meten.

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.	Hoewel laboratoriumtesten steeds geavanceerder worden, kunnen we op basis hiervan nog niet voorspellen waar antisense oligonucleotiden in een complex organisme heen gaan. Daarom is het noodzakelijk om de formuleringen te testen in een modelorganisme. Er zijn verschillende muizenmodellen beschikbaar die eenzelfde genetische verandering hebben als DM1 patiënten, waardoor ook de effectiviteit van de afgeleverde antisense oligonucleotiden kan worden gemeten.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Nieuwe formuleringen worden pas na uitgebreide testen in het laboratorium geschikt verklaard voor gebruik in muizen. Door de opbouw van het onderzoek, waarbij eerst in kleine experimenten wordt getest of een bepaalde formulering veelbelovend is, voordat deze in grootschaliger experimenten wordt gebruikt, worden zo weinig mogelijk dieren gebruikt. Dit soort kleine 'pilot' experimenten kan ook dienen om het effect van een behandeling te schatten, zodat het juiste aantal dieren kan worden gebruikt voor een vervollexperiment.
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.	In dit project worden muizen gebruikt, omdat deze de achterliggende oorzaak van de ziekte het dichtst benaderen. Er zijn twee muizenmodellen voor DM1 die zeer goed gekarakteriseerd zijn. Deze modellen hebben ook duidelijk meetbare symptomen die lijken op de symptomen die patiënten ervaren, waarvan één model alleen in de spieren, en het andere model in spieren, brein en andere organen. Om het ongerief zoveel mogelijk te beperken, zullen formuleringen die niet in het brein terechtkomen verder getest worden in het muismodel dat alleen spiersymptomen vertoont. Door de modellen te selecteren met de sterkste symptomen in weefsels die door de antisense oligonucleotiden moeten worden bereikt, kan een zo groot mogelijk effect worden bewerkstelligd door de therapie. Hierdoor zullen minder dieren nodig zijn om een significant effect te meten.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten worden gehouden door gekwalificeerd en ervaren personeel en daarnaast regelmatig worden gewogen. Als het ongerief ten gevolge van de behandeling voor een bepaald dier groter is dan vooraf is ingeschat, zal de behandeling van dat dier worden gestaakt. Als het ongerief de humane grenzen overschrijdt, zal euthanasie worden toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 november 2018

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee