



Niet-technische samenvatting 20173064

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | De ontwikkeling van geneesmiddelen tegen de taaislijmziekte (cystic fibrose) in muizen. |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Cystic fibrose, taaislijmziekte, oligonucleotiden |

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) | <p>Het doel is het testen van nieuwe oligonucleotide teststoffen om een geneesmiddel te vinden voor taaislijmziekte (Cystische fibrose, CF). CF is een ongeneeslijke, erfelijke aandoening waarbij het (in de darm en longen) slijm taai is. Het slijm functioneert slecht, met als gevolg dat organen zoals de longen, alvelesklier en lever slechter functioneren.</p> <p>De onderliggende oorzaak ligt in 70% van de gevallen aan een kapot CFTR gen. Het CFTR-gen zorgt voor de productie van het CFTR-eiwit (de 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'). Wanneer dit CFTR-eiwit niet goed wordt aangemaakt, wordt het zout-watertransport verstoord, waardoor taai</p> |
|---|--|

slijm ontstaat.

Het doel van dit project is om van 20 nieuwe oligonucleotide teststoffen te bepalen of ze het defect in het CFTR-gen kunnen 'repareren' in een hiervoor geschikt muizen. De eerste stap bestaat uit het bestuderen of de stoffen na toediening in het bloed en doelwitorganen (longen, darmen en speekselklieren) te meten zijn.

De tweede en derde stap bestaan uit het bepalen van het effect van de teststoffen op de functie van het CFTR eiwit in klinisch relevante testen zoals de neus potentiaal meting en speekselsecretie.

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

Middels dit project wordt getracht om een geneesmiddel op basis van oligonucleotiden te maken dat getest kan worden in patiënten, hiermee kunnen uiteindelijk 70% van de 70000 patiënten wereldwijd geholpen zijn. Wetenschappelijk is het van belang te meten hoe de oligonucleotiden zich gedragen in een organisme en wat het werkingsmechanisme is.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

1130 wildtype muizen en 2655 homozygote $\Delta F508$ muizen

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

Het welzijn van de muizen wordt aangetast door de handelingen: doseren, bloed afnemen, metingen onder anesthesie en doden van het dier. Daarnaast bestaat er een kans op intrinsiek ongerief doordat de $\Delta F508$ muizen een defect stuk erfelijk materiaal hebben (net zoals CF patiënten), wat zoveel mogelijk wordt voorkomen door speciaal voer te geven, de uitval die optreedt hierdoor vindt voor 90% plaats op een jonge leeftijd (voor spenen. Belangrijk om te vermelden is dat de $\Delta F508$ muizen geen problemen met de luchtwegen hebben.

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

21% van de dieren ondervindt licht en 79% ondervindt matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het verzamelen van de weefsels 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.

Deze nieuwe teststoffen zijn, of worden, van te voren eerst *in silico* gescreend op nadelige effecten, vervolgens worden diverse *in vitro* experimenten gebruikt om de best mogelijk teststoffen te selecteren. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van primaire longcellen van patiënten. Daarnaast wordt de veiligheid van de stoffen in cellijnen en primaire cellen onderzocht.

Om uiteindelijk de effecten van oligonucleotiden in een zoogdier te bepalen is geen ander model geschikt. Die stap is noodzakelijk voordat getest kan worden in patiënten.

4.2 Vermindering

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

Het optimale aantal dieren dat gebruikt wordt per experiment is zoveel mogelijk onderbouwd door statistische testen met gegevens uit de literatuur en onze ervaring met soortgelijke studies van de afgelopen 5 jaar. Voor betrouwbare resultaten zijn de huidige aantallen noodzakelijk, er is per experiment rekening gehouden met uitval.

Er is daarnaast gekozen om bepaalde metingen in dezelfde dieren te doen, dit heeft gezorgd voor een aanzienlijke reductie.

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 huidige gekozen muismodel (**ΔF508 muizen**) ondervindt matig ongerief door het defecte gen, door het geven ander voer wordt de uitval gedurende het leven na de initiële 4 weken beperkt tot 5%. Er is voor cystic fibrosis geen beter model beschikbaar dan het huidige model.

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

De dieren worden gehuisvest in een AAALAC geaccrediteerd laboratorium met bevoegd en bekwaam personeel waarbij het dier wordt gehouden volgens de meest optimale methoden, een goede luchthuishouding, voldoende aangepast voer, dat speciaal gemaakt is om ongerief door het CFTR gen defect te voorkomen, voldoende bedding en goede huisvesting.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee