



Niet-technische samenvatting 20198649

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het effect van verschillende dietaire en farmacologische behandelingen op bloed en brein biochemie en gedrag in de metabole ziekten Phenylketonurie en Tyrosinemie type 1
1.2 Looptijd van het project	5 jaren
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Phenylketonurie, Tyrosinemie type 1, dieet, cognitie, gedrag

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>Phenylketonurie (PKU) en Tyrosinemie type 1 (TT1) zijn beide erfelijke stofwisselingsziektes. Dat zijn stoornissen waarbij stoffen in ons lichaam niet of niet goed worden verwerkt. In PKU kan het aminozuur phenylalanine niet goed omgezet worden in tyrosine, in TT1 kan het aminozuur tyrosine niet goed afgebroken worden.</p> <p>Met de huidige behandeling zijn de gevolgen van deze ziekten minder groot en is de levensverwachting sterk verbeterd. De laatste jaren wordt echter in beide ziektebeelden een verminderde verstandelijke ontwikkeling gezien die sterk overeen lijkt te komen. De onderliggende mechanismen zijn nog niet</p>
---	---

goed opgehelderd. Verondersteld wordt dat vergelijkbare mechanismen die samenhangen met een verstoorde aminozuur balans in de hersenen in beide ziektebeelden een rol spelen.

Met dit project willen we proberen deze mechanismen gericht te beïnvloeden met behulp van verschillende voedings- en farmacologische interventies.

De belangrijkste onderzoeksvraag is:

Zijn de biochemische veranderingen in het bloed en brein en de gedragsafwijkingen in PKU en TT1 muizen te beïnvloeden middels verschillende voedings- en farmacologische interventies.

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

Dit project zal de aminozuurstofwisseling onderzoeken, waarbij met name op het bloed-hersenniveau gefocust zal worden. Er zijn aanwijzingen dat het transport van aminozuren over de bloed-hersenbarrière in beide ziektebeelden verstoord is. Er is echter nog veel onduidelijk over dit aminozuurtransport vanuit het bloed de hersenen in. Dit proberen we met de verschillende experimenten te ontrafelen en te beïnvloeden. De resultaten uit de experimenten proberen we te linken aan de vergelijkbare verstandelijke stoornissen die in beide patiëntengroepen gezien worden.

Door de hielprik bij baby's, waarin zowel PKU als TT1 zijn opgenomen, zijn de langetermijnevolgen voor beide ziektes sterk verbeterd. De verstandelijke ontwikkeling is echter in beide ziektebeelden (nog) niet optimaal. Dit in combinatie met het strenge, belastende dieet zorgt dat de kwaliteit van leven van beide patiëntengroepen duidelijk lager is.

In dit project worden verschillende manieren onderzocht om de gevolgen op de verstandelijke ontwikkeling te verminderen. Daarnaast zullen mogelijke alternatieven voor het strenge dieet onderzocht worden. Maatschappelijk gezien zouden de onderzoeksresultaten voor beide groepen patiënten een grote stap voorwaarts kunnen betekenen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 858 TT1 muizen (WT "littermates" hierbij geïncubeerd) om zowel bloed en brein biochemie als gedrag te onderzoeken.
Maximaal 420 PKU muizen (WT "littermates" hierbij geïncubeerd) om bloed en brein biochemie te onderzoeken.
Maximaal 420 PKU muizen (WT "littermates" hierbij geïncubeerd) om gedrag en verdere brein metabolieten te onderzoeken.

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

Wij verwachten geen negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren als gevolg van onze behandelingen.

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

De experimenten worden ingeschat op matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen na het experiment geëuthanaseerd worden voor onderzoek van het breinweefsel.



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.

De diermodellen geven ons de mogelijkheid om het mechanisme achter de verstoorde verstandelijke ontwikkeling te achterhalen door verschillende stoffen in het brein te meten. Met patiënten is dat niet mogelijk. Verschillende experimenten vereisen een intact breinsysteem inclusief bloed-hersenbarrière en zijn daardoor niet geschikt voor onderzoek met weefselkweken.

4.2 **Vermindering**

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

Door verschillende studies als laboratoriumexperiment uit te voeren is het aantal dieren reeds teruggebracht. Daarnaast is het design van de verschillende experimenten zo gekozen dat er gebruik gemaakt wordt van zo min mogelijk dieren. Tot slot zullen tijdens de experimenten zowel mannetjes als vrouwtjes gebruikt worden. De verschillende gedragsstudies zullen alleen uitgevoerd worden als eerder een duidelijk biochemisch effect is aangetoond.

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.

Verdere verfijning is niet goed mogelijk; de verfijning heeft in eerdere stadia al plaatsgevonden. Uiteraard blijven we wel alert op eventuele nieuwe mogelijkheden.

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

Vorig onderzoek heeft aangetoond dat de muizen de veranderingen in voeding goed verdragen. Voor de farmacologische interventies is telkens gekozen voor de toedieningsmethode met het minste ongerief. Stabiele middelen worden toegediend in het water. Ook is gekozen voor bloedafname technieken welke zonder algehele anesthesie uitgevoerd kunnen worden om stress te minimaliseren.

We verwachten dat de verschillende interventies een verbetering op bloed en/of brein biochemie bewerkstelligen en daarmee mogelijk een verbetering van het gedrag. Voor sommige gedragstesten speelt enige angst nog een rol, daarom zullen de muizen drie dagen gehanteerd worden om te wennen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 november 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee