



## Niet-technische samenvatting 20198648

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling en evaluatie van nieuwe tracers voor positron emissie tomografie (PET) bij hersenaandoeningen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Dementie, bewegingsstoornissen, neurodegeneratieve ziekten, kanker, positron emissie tomografie

## 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)	Het doel van het project is om radioactieve stoffen (tracers) te ontwikkelen waarmee in mensen ziekteprocessen met behulp van een PET scan zichtbaar kunnen worden gemaakt. Het onderzoek is gericht op hersenaandoeningen (zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, multipele sclerose en hersentumoren). Er worden voortdurend nieuwe eiwitten ontdekt die bij het ontstaan en de voortgang van zulke aandoeningen een belangrijke rol spelen, maar nog niet met een PET scan kunnen worden zichtbaar gemaakt. Ook vertonen scans gemaakt met de bestaande tracers soms een teleurstellend beeldcontrast, wat mogelijk te wijten is aan snelle afbraak van de radioactieve stoffen in het menselijk lichaam. Bovendien zijn veel bestaande tracers niet specifiek genoeg, wat betekent dat ze aan meer dan één enkel eiwit kunnen binden. Verder zijn er zijn soms problemen om de tracers met een voldoende mate van betrouwbaarheid te bereiden of om hen
---	--

naar ziekenhuizen te distribueren die zich op enige afstand bevinden. Om dergelijke redenen blijft het ontwikkelen van nieuwe tracers, of onderzoek gericht op verbetering van de bestaande tracers noodzakelijk. Voordat de nieuw ontwikkelde radioactieve stoffen kunnen worden gebruikt in de mens, moeten we eerst weten of deze stoffen het ziekteproces waarin we zijn geïnteresseerd zichtbaar kunnen maken. Dit wordt getest in proefdieren die, onder algehele verdoving, een PET scan zullen ondergaan. Er zal gebruik worden gemaakt van gezonde proefdieren, maar ook van proefdieren waarin de ziekteprocessen zijn nagebootst.

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het project kan tot nieuwe of verbeterde scanmethoden voor patiënten leiden. Met zulke methoden kunnen betere diagnoses worden gesteld, oorzaken van ziekten kunnen beter worden begrepen, het effect van behandelingen kan in een eerder stadium worden bepaald en nieuwe geneesmiddelen kunnen gemakkelijker worden ontwikkeld.   |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Rat (2550), muis (100). Deze aantallen betreffen een periode van 5 jaar en zijn absolute maxima, de werkelijke aantallen zullen naar verwachting aanzienlijk lager zijn.  |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | In dit project maken we gebruik van gezonde proefdieren, maar ook van proefdieren waarin de ziekteprocessen zijn nagebootst. Voor de gezonde proefdieren zijn er geen negatieve gevolgen omdat alle handelingen plaatsvinden onder verdoving. De dieren waarin de ziekteprocessen zijn nagebootst kunnen tijdelijk last hebben van lichte verhoging, traagheid, verminderde voedselopname en een algemeen gevoel van ziek zijn. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | In een minderheid van de dieren (820 van 2650, 720 ratten en 100 muizen) is er sprake van gering ongerief. Bij de meeste dieren (1830 van 2650, 1830 ratten) kan gering tot matig ongerief optreden. De duur hiervan wordt zoveel mogelijk beperkt.   |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | Euthanasie. Bij dieren die onder totale, diepe narcose verkeren wordt het hart verwijderd. De dieren worden geëuthanaseerd om weefsels en organen te kunnen verzamelen voor aanvullend onderzoek. Dit onderzoek is noodzakelijk om te kunnen bewijzen dat het beeld dat in de PET scans is verkregen een bepaald stofwisselingsproces weerspiegelt.   |

## 4 Drie V's

- |     |  |   |
|-----|--|---|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Vanwege de complexiteit van het zoogdierlichaam waarin het gedrag van een radioactieve stof door een combinatie van vele processen wordt beïnvloed, zijn tests in levende proefdieren noodzakelijk voordat zo'n stof kan worden toegediend aan mensen. Er is voor zoogdieren gekozen omdat hun lichaam lijkt op dat van mensen. Er wordt meestal gekozen voor ratten en minder vaak voor muizen omdat de dieren bepaalde afmetingen moeten hebben voor een PET scan (afhankelijk van de vraagstelling van het onderzoek). |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal  | Door van positron emissie tomografie ("PET scan") gebruik te maken, wordt het aantal proefdieren zo klein mogelijk gehouden. De PET techniek maakt meting van chemische processen in het lichaam van een levend dier mogelijk, zonder dat het dier tussentijds opgeofferd hoeft te worden. De   |

dieren wordt gebruikt.

groepsgrootten in het voorgestelde onderzoek worden zo klein mogelijk gehouden als voor een betrouwbare statistische analyse noodzakelijk is. Door in elk protocol go/no-go keuzemomenten in te bouwen wordt het aantal dieren verder beperkt en wordt het onnodig insluiten van proefdieren voorkomen. Om te bepalen of een radioactieve stof geschikt is voor het aantonen van een bepaald ziekteproces zijn er namelijk drie stappen die doorlopen moeten worden. Na de eerste stap wordt bepaald of de radioactieve stof verder getest kan worden in de tweede stap en wanneer dit niet het geval is, zal de tweede stap, en dus ook de derde stap, niet worden uitgevoerd.

#### 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.

Door de radioactieve stof niet met de hand, maar met een computergestuurde pomp in te spuiten wordt de herhalingsnauwkeurigheid van injecties vergroot, wat kleinere groepsgrootten mogelijk maakt. Door tijdens de scans bloedmonsters af te nemen, kan de mate van de binding van een radioactieve stof in het doelwitorgaan met behulp van wiskundige modellen nauwkeurig worden vastgesteld. De bloedafname wordt gecompenseerd door voor het afgenomen bloed fysiologische zoutoplossing terug te geven. Tijdens chirurgische ingrepen en PET scans wordt anesthesie (en daarna ook pijnbestrijding) toegepast. De lichaamstemperatuur van de dieren wordt gehandhaafd met behulp van warmtematjes en elektronische thermostaten. De hartslag en het zuurstofgehalte van het bloed worden continu gemeten en de instellingen van de anesthesie worden indien nodig aangepast om hartfrequentie en zuurstofgehalte zo dicht mogelijk bij het controleniveau te houden. Bij verdoofde proefdieren wordt oogzalf aangebracht om schade aan het hoornvlies te voorkomen. Elk diermodel is gekozen om met zo gering mogelijk ongerief zo veel mogelijk informatie te verzamelen die voor scans in patiënten van belang is.

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

Toepassing van verdoving en pijnbestrijding, beperking van het tijdsinterval tussen het aanbrengen van een laesie en het termineren van de dieren.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

04-02-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-