

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het vinden van effectieve behandelingen voor de ziekte van Parkinson
1.2	Looptijd van het project	1-5-2019-1-5-2024
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Parkinson, nieuw geneesmiddel, beeldvormende technieken, gedrag

2 Categorie van het project

2.1	In welke categorie valt het project. U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier <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) | Parkinson is een ziekte, waarbij zenuwcellen in de middenhersenen langzaam afsterven. Deze zenuwcellen produceren de stof dopamine. Ook wel "boodschapperstof" genoemd, die er voor zorgt dat het lichaam de goede "bevelen" krijgt om de opdrachten van de hersenen uit te voeren. De ziekte is progressief. Dat wil zeggen dat de symptomen gaandeweg ernstiger worden. Genezing is (nog) niet mogelijk, maar wel zijn er medicijnen en behandelingen om de symptomen te bestrijden, waardoor de kwaliteit van het leven van de parkinson patiënt verbetert. Ons doel is het evalueren van de effectiviteit van een potentieel nieuw geneesmiddel voor Parkinson. De verwachting is dat dit geneesmiddel het afsterven van de zenuwcellen kan tegengaan waardoor de ziekteverschijnselen verminderen of voorkomen worden. |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | In onze aanvraag testen we een nieuw geneesmiddel, waarvan we verwachten dat die er voor zorgt dat de symptomen van Parkinson in onze diermodellen effectief worden verbeterd, hersteld of voorkomen. Naast de welbekende motorische klachten bij Parkinson patiënten, hebben zij ook last van niet-motorische klachten, zoals bijvoorbeeld cognitieve problemen en slaapstoornissen. In dit project, zullen we het effect van het geneesmiddel beoordelen met beeldvormende technieken zoals MRI om de structuur en werking van de hersenen te onderzoeken, en met gedragsonderzoek zullen we het effect beoordelen op motor- en niet-motorische klachten. De uitkomsten van deze experimenten zijn belangrijk voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van Parkinson. Het feit dat er op dit moment nog geen medicijnen zijn om Parkinson te genezen benadrukt het medisch belang van onze studie. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor deze gehele aanvraag zijn er maximaal 2216 dieren nodig (1595 ratten en 621 muizen). |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Een deel van de dieren (25% van het totale aantal) wordt geboren met een genetische afwijking waardoor zij Parkinson achtige symptomen ontwikkelen. 14% van het totale aantal dieren krijgt Parkinson achtige symptomen na toediening van een neurotoxine. De onbehandelde dieren (controle groep) zullen steeds zieker worden. Dieren die behandeld worden met medicijnen zullen mogelijk minder of helemaal niet ziek worden. De toediening van medicijnen zal bij voorkeur via het voedsel gaan, maar indien dit niet mogelijk is zullen de dieren kortdurende pijn en/of stress ondervinden door de toediening van de medicijnen. Een deel van de dieren zal een operatie ondergaan welke samen met het bijkomen uit de narcose kunnen leiden tot tijdelijk ongerief. Anesthesie, pijnstilling en antibiotica worden gebruikt om dit tot een minimum te beperken. Het uitvoeren van beeldvormende technieken onder narcose zoals MRI zal een mild ongerief geven en het uitvoeren van (meerdere) gedragsstesten zal leiden tot een matig ongerief bij de dieren. |

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst van het ongerief in dit project is: Ratten: 16% (250/1595) zal mild ongerief ondervinden, 31% (493/1595) zal matig ongerief ondervinden en 53% (852/1595) zal ernstig ongerief ondervinden. Van de ratten die ernstig ongerief kunnen ondervinden, zal 42% (672/1595) dit pas ondergaan na 3 go/no-go beslismomenten in deze studie. Muizen: 24% (150/621) zal mild ongerief ondervinden, 47% (291/621) zal matig ongerief ondervinden en 29% (180/621) zal ernstig ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van de studie worden de dieren gedood. Bloed en weefsels worden verzameld voor verdere analyses die nodig zijn om onze vraagstelling te beantwoorden.

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 veiligheid en effectiviteit van de geneesmiddelen zijn eerst in het laboratorium op celniveau onderzocht met <i>in vitro</i> celkweken (van patiënten en gezonde vrijwilligers). Op basis van o.a. deze resultaten worden drie geneesmiddelen zorgvuldig geselecteerd om getest te worden in dit project. Het onderzoeken van de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de ziekteverschijnselen van Parkinson (combinatie van hersenen en gedrag) kan alleen in een compleet organisme. Het is nog onmogelijk om dit volledig na te bootsen <i>in vitro</i> , in "lagere" diersoorten of met computermodellen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Met behulp van de resultaten van eerdere studies wordt het aantal dieren geschat dat nodig is om wetenschappelijk betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Door het toepassen van strikte selectie criteria zal het aantal dieren beperkt worden.
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 deze aanvraag worden drie verschillende dier modellen voor de ziekte van Parkinson gebruikt, bij deze modellen is het bekend dat ze Parkinson achtige symptomen ontwikkelen. De ziekte van Parkinson is een complexe ziekte, daarom gebruiken we verschillende modellen om de onderliggende oorzaak en het ziekteproces te onderzoeken vanuit verschillende invalshoeken en daarmee bij te dragen aan geneesmiddelenonderzoek voor de ziekte van Parkinson. Anesthesie, pijnstilling en antibiotica worden toegepast. Om verveling en stress te voorkomen worden de ratten en muizen in groepen gehuisvest en krijgen ze kooiverrijking in de vorm van een knaagblok, alsmede materiaal om een nest mee te maken. Om de ratten en muizen te laten wennen aan het contact met mensen worden ze voor de experimenten regelmatig door de onderzoeker gehanteerd (oppakken en spelen).

4.4

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

Alle dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Om alle dieren te laten wennen aan het contact met mensen en de verschillende handelingen worden ze voor de experimenten regelmatig gehanteerd. Indien handelingen pijn en ongerief veroorzaken worden pijnstillers toegediend en/of wordt de handeling onder narcose verricht (bijvoorbeeld bij chirurgische ingrepen). Daarnaast wordt het welzijn van de dieren dagelijks gecontroleerd door ervaren dierversorgers, biotechnici en/of de onderzoeker. Indien de gezondheid van het dier ernstig verslechterd worden de criteria beschreven in het humane eindpunt gehanteerd (bijvoorbeeld te zien aan gedrag, voedselinname, gewichtsverlies) en wordt het dier gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 juni 2020
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee