



Niet-technische samenvatting 202011187

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Microdialyse, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek, Translationeel geneesmiddelenonderzoek, Centraal zenuwstelsel

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)	Ziekten van het centraal zenuwstelsel, zoals multiple sclerose of de ziekte van Parkinson of Alzheimer, hebben een grote impact op de maatschappij. Ontwikkeling en markttoelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig. Het doel van dit project is om in levende dieren met behulp van microdialyse (en vaak additionele afname van ruggemergvocht- en/of bloedmonsters) de verdeling en de werkzaamheid te bepalen van potentiële nieuwe geneesmiddelen die gericht zijn tegen hersenziekten. Microdialyse werkt met een katheter in de hersenen, die voorzien is van een heel fijn filter om stoffen uit de hersenen op te kunnen nemen zonder vloeistof uit de hersenen te halen.
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen tegen hersenziekten. De microdialysetechniek is geschikt om zowel de concentratie van een toegediende stof als de concentratie van lichaamseigen signaalstoffen betrokken bij de ziekteprocessen te meten. Deze informatie is van belang als eerste stap in de uiteindelijke toelating van nieuwe geneesmiddelen op de markt. Door dit onderzoek kan het daaropvolgende en voor registratie wettelijk vereist onderzoek doelgericht en met minder dieren worden uitgevoerd.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 3750 dieren (1500 muizen en 2250 ratten). Maximaal 750 daarvan (300 muizen en 450 ratten) zijn dieren die symptomen van bepaalde hersenziekten kunnen vertonen (ziektomodellen).
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De dieren ondergaan een operatie voor het inbrengen van één of meerdere katheters voor de monsterafname. Na het herstel zijn er geen negatieve gevolgen voor het welzijn van het dier door de aanwezigheid van de implantaten. Wel moeten de dieren, om de implantaten zoveel mogelijk intact te houden, na de operatie individueel gehuisvest worden.</p> <p>Na toediening kunnen er bijwerkingen van de te testen kandidaatstoffen optreden. Deze kunnen ongerief voor de knaagdieren veroorzaken.</p> <p>Tijdens de microdialyse worden soms ook bloed- of ruggemergvochtmonsters afgenomen. Bij (herhaaldelijke) afname door een geïmplanteerde katheter hebben de dieren hier weinig last van, bij bloedafname zonder katheter kan licht ongerief optreden.</p> <p>Bij een klein deel van de experimenten zal gebruik worden gemaakt van diermodellen voor de hersenziekten waartegen de kandidaatstoffen getest worden (maximaal 20% van de dieren). Deze dieren kunnen last hebben van symptomen die lijken op die van patiënten met de hersenziekte. Daarom wordt voor elk ziektemodel apart een inschatting van het ongerief gemaakt.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>De totale belasting per dier wordt als volgt ingeschat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - voor de wildtype/gezonde dieren: matig ongerief 100% - voor de ziektemodellen (maximaal 750 dieren): matig ongerief 80%, ernstig ongerief 20%
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten zullen de dieren onder verdoving gedood worden. De hersenen worden dan uit de dieren genomen om de locatie van de microdialyseprobe(s) te bevestigen. Soms worden ook andere organen en/of bloed verzameld om de concentratie van het geneesmiddel daar te bepalen.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije	De werkzaamheid van potentiële nieuwe geneesmiddelen moet in dieren worden aangetoond voordat deze in mensen mogen worden getest. Voor geneesmiddelen tegen hersenziekten is een van de eerste stappen daarbij om te bepalen of de stof na toediening aanwezig en/of werkzaam is in de hersenen. Hiervoor is een levend dier met een intacte circulatie en verbinding tussen lichaam en hersenen nodig.
---	---

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

Potentiële nieuwe geneesmiddelen worden eerst in vitro onderzocht, zodat alleen veelbelovende kandidaatstoffen in dieren getest worden. Deze onderzoeken leveren informatie op over o.a. dosering zodat er bij de dierproeven minder groepen getest hoeven worden.

Binnen dit project wordt het aantal benodigde dieren geminimaliseerd door kleine proefstudies uit te voeren en door de microdialysetechniek zelf. Deze maakt het mogelijk om binnen één dier meerdere metingen te verrichten waarvoor bij andere technieken veel meer dieren nodig zouden zijn.

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.

Muizen en ratten hebben een met mensen vergelijkbare fysiologie en bloed-hersenbarrière en er zijn verschillende ziektemodellen voor hersenziekten beschikbaar.

Per kandidaatstof, doelziekte, en vraagstelling wordt steeds bekeken welke van de diersoorten het meest verfijnd antwoord kan geven op de onderzoeksvraag. Zo zijn grotere dieren beter geschikt voor het plaatsen van meerdere probes, en is er soms al vooronderzoek gedaan of vervolgonderzoek gepland met een specifieke diersoort.

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

De operaties worden onder algehele verdoving en met passende pijnstilling uitgevoerd. Er is nazorg voor het herstellende dier. De dieren worden zoveel mogelijk zodanig gehuisvest dat ze elkaar kunnen horen, zien, en ruiken.

Er wordt gebruik gemaakt van een protocol voor herkenning en classificatie van ongerief, waar nodig wordt op passende wijze ingegrepen om verder ongerief te voorkomen. Vaardigheid in het uitvoeren van biotechnische handelingen en chirurgische ingrepen wordt uitgebreid getraind.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 januari 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee