

Niet-technische samenvatting 202011789

1 Algemene gegevens

| | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Bepalen van een optimale injectie strategie in de hersenen voor de behandeling van Angelman Syndroom |
| 1.2 Looptijd van het project | 01/04/2021 – 31/03/2023 |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Angelman Syndroom, niet-humane primaten, PET-CTs |

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) | Angelman Syndroom (AS) is een aangeboren genetische hersenaandoening die een ontwikkelingsachterstand veroorzaakt in combinatie met ernstige spraakstoornissen, een kleinere schedel en slaapstoornissen; vaak in combinatie met epilepsie. Er is geen specifieke behandeling beschikbaar. AS wordt veroorzaakt door een defect in een enzym (UBE3A) waardoor het niet goed functioneert. Het doel van dit onderzoek is om de functie van dit eiwit te herstellen door het toedienen in de hersenen van een specifieke teststof die dit enzym weer kan activeren. In apen wordt daartoe onderzocht welke injectietechniek een zo hoog mogelijke concentratie van deze stof, in het brein wordt verkregen. Deze studie, staat los van maar wordt uitgevoerd voorafgaand aan een studie op gezonde vrijwilligers. Voor de studie in gezonde vrijwilligers zal dezelfde injectiemethode gebruikt worden die in de |
|---|--|

aap is gebruikt. Op deze manier kan er een koppeling tussen deze resultaten gemaakt worden.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Aan het einde van dit project is bekend met welke injectietechniek de hoogste concentratie van de teststof in het brein bereikt wordt. Met deze kennis zal de toediening voor de patiënt verbeterd kunnen worden, hoe hoger de concentratie van de teststof in het brein hoe groter de kans dat de patiënt baat bij de behandeling heeft. Met als gevolg dat de symptomen van AS af zullen nemen of zelfs helemaal verdwijnen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit onderzoek zullen 9 Java apen worden gebruikt.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De apen zullen ongerief ervaren door de injectie van de teststof. Bijwerkingen door de teststof worden niet verwacht omdat de dosis minimaal 5x lager is dan eerder getest. Bij die test werden alleen minimale effecten waargenomen. De injectie van de teststof zal wel voor een verhoogde druk in de hersenen zorgen en daarmee mogelijk hoofdpijn. Daarom zal de vloeistof zo langzaam mogelijk geïnjecteerd worden en worden bloeddruk en hartslag continue in de gaten gehouden.
- Daarnaast zullen de dieren stress ervaren van het transport naar een MRI en door de narcose gerelateerd aan de handelingen. Deze stress zal ook ervaren worden voor de keren dat de dieren onder narcose moeten voor het afnemen van bloed, hersenvloeistof en de PET-CTs. Om het aantal keren dat de dieren onder narcose moeten te minimaliseren zullen de laatste drie handelingen altijd samen worden uitgevoerd. Daarnaast zullen de dieren gevast worden voor de narcose om misselijkheid zoveel mogelijk te voorkomen.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het verwachte ongerief voor de dieren is matig.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van het onderzoek zullen de dieren in leven blijven.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije
- Het doel is het vinden van de optimale injectietechniek van een teststof voor AS welke een zo hoog mogelijke concentratie van deze teststof in de hersenen oplevert. Dit kan niet gedaan worden met in vitro technieken omdat ook andere processen die van invloed zijn op de verdeling van de stof in de hersenen, zoals bloeddruk, hartslag en ademfrequentie nog niet goed na te bootsen zijn. Voor de vertaalbaarheid naar de mens is het belangrijk om een model te gebruiken dat qua opbouw, processen en genetische achtergrond zo

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

dicht mogelijk bij de mens staat. Java apen worden vanwege hun grote overeenkomsten met de mens hierin veelvuldig voor dit type hersenonderzoek gebruikt. Knaagdieren of andere grote diermodellen, zoals de hond en het varken zijn in tegenstelling tot een Java aap, niet geschikt hiervoor door het kleine formaat en andere hersenopbouw (knaagdieren) of andere anatomie van het ruggenmerg en minder verwante hersenen in vergelijking met de mens. In de mens kan aanvullende informatie ingewonnen worden maar kan niet precies bepaald worden hoeveel van de test stof in het brein komt waardoor op dit moment onvoldoende informatie uit de mens verkregen kan worden.

De scan techniek (tijdsunten na injectie, scantijd) wordt van tevoren vastgesteld met behulp van een fantoom, een plastic buis, die het brein van de aap nabootst. Door deze te vullen met dezelfde radioactieve vloeistof die we voor de scans gebruiken kunnen we de scan nabootsen zonder aap.

4.2 **Vermindering**

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

Het aantal dieren zal zo laag mogelijk gehouden worden door de opzet van de studie optimaal te maken door data te gebruiken die verkregen is uit voorgaand onderzoek, de variatie binnen de dieren en groepen zo klein mogelijk te houden, door volume van ruggenmergvloeistof van tevoren te bepalen, dieren van één geslacht te gebruiken en naar de lichaamsbouw van de apen te kijken.

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.

Vooraf vanwege de opbouw van de hersenen en de structuur van de verschillende onderdelen, is het brein van de Java aap bij uitstek geschikt omdat deze goed te vergelijken is met die van de mens. Daarnaast kan de verdeling van de teststof veranderen onder invloed van de hartslag en de ademfrequentie. Hiervoor is het dus van belang dat een diersoort wordt gebruikt waarbij dit vergelijkbaar is ten opzichte van de mens.

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

De Java apen worden sociaal gehuisvest met voldoende kooiverrijking. De procedures zullen zo goed mogelijk worden uitgevoerd met gestandaardiseerde handelingen, bevindingen om het welzijn te verhogen en ongerief te verminderen zullen direct worden toegepast. Narcose wordt gebruikt wanneer dit noodzakelijk is en ditzelfde geldt voor pijnstilling. Daarnaast zullen de Java apen humaan gedood worden wanneer ze (onverwacht) een humaan eindpunt bereiken voor het einde van de studie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

2 april 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee

