



Niet-technische samenvatting 20186445-1

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen van een therapie voor botziektes
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Osteogenesis Imperfecta, postmenopauzale osteoporose, stoffen en therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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
	<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)	Als botten fragiel zijn breken ze snel en vaak, met ernstige consequenties voor de patiënt. Bot kan fragiel zijn door een fout in de aanleg van bot zoals bij de ziekte Osteogenesis imperfecta (OI) of bot kan gedurende het leven fragiel worden zoals bij postmenopauzale osteoporose. We willen een nieuwe therapie ontwikkelen die botten sterker maakt voor deze twee botziekten, Osteogenesis Imperfecta (OI) en postmenopauzale osteoporose. Osteogenesis Imperfecta (OI) ofwel broze bottenziekte, een zeldzame aangeboren bindweefsel aandoening, komt bij 1: 15.000–20.000 geboortes voor. Patiënten hebben naast breekbare botten, vervormingen, blauw-oogwit, een aangetast gebit en doofheid. Sommige patiënten hebben gedurende hun leven meer dan 100 breuken. Postmenopauzale osteoporose ontstaat bij vrouwen na de overgang door een vermindering van het hormoon oestrogeen en wordt vooral gekenmerkt door broze botten en wervelinzakkingen. Momenteel is er geen
---	---

genezing mogelijk voor Osteogenesis Imperfecta en postmenopauzale osteoporose. Met celkweek experimenten hebben we stoffen onderzocht die botaanmaak stimuleren. Deze stoffen zijn potentieel interessant als geneesmiddel voor beide ziektes. We zullen de effectiviteit en veiligheid van deze stoffen onderzoeken. Van minstens één van deze stoffen verwachten we een nieuw geneesmiddel voor patiënten.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
Het doel is voor beide ziektebeelden een nieuwe effectievere therapie te ontwikkelen. Voor patiënten met OI zou dat betekenen: minder botbreuken wat de kwaliteit van leven positief beïnvloedt. Patiënten met postmenopauzale osteoporose zullen ook minder botten breken waardoor ze langer zelfstandig kunnen blijven.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
Bijlage 1: maximaal 198 muizen
Bijlage 3: maximaal 1848 muizen
Totaal aantal muizen is max. 2046 muizen voor 5 jaar.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
We verwachten geen tot mild ongerief door het type aandoening in de 3 modellen die wij gebruiken. De toediening van de stoffen zal via injecties of oraal gebeuren. Dit en de bloedafnames zijn kort ongerief voor de dieren. Ten laatste zal bij een deel van de muizen de eierstokken worden weggenomen, hierdoor is er in deze dieren geen productie meer van het hormoon oestrogeen en ontstaan er broze botten. Dit om zo het muismodel voor postmenopauzale osteoporose te verwerven.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
Bijlage 1: 100% licht, bijlage 3: 100% matig. **In totaal zal maximaal 91% van de dieren matig ongerief ondergaan en 9% licht ongerief.**
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
Na afloop van de *in vivo* experimenten worden de muizen gedood en hun weefsel wordt gebruikt voor *ex vivo* experimenten.

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.
Deze studie is een belangrijke schakel tussen *in vitro* celkweek en klinisch onderzoek. Voorafgaand aan deze dierproeven hebben we 55 door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde stoffen onderzocht met *in vitro* (celkweek) onderzoek. Na deze *in vitro* testen, hielden we vijf veelbelovende stoffen over. Van de stoffen weten we welk effect ze hebben in celkweek, maar in een levend organisme moet dat effect nog bevestigd worden. Door gebruik te maken van weefselkweek experimenten voor de screening van stoffen is een groot deel van het dierexperimenteel onderzoek overbodig geworden.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo
Vermindering wordt in onze projectaanvraag onder andere bereikt door de experimenten in een optimale volgorde uit te voeren. Alle experimenten worden uitgevoerd met standaardprocedures en getrainde medewerkers om

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

variatie tussen individuele experimenten te voorkomen en zo minder muizen te hoeven gebruiken. Met statistische analyses en eerdere experimenten uit de literatuur hebben we de groepsgrootte bepaald. Zoveel mogelijk muizen, binnen de fok geboren, worden in de huidige experimenten gebruikt.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De dieren in deze studie zullen goed geobserveerd worden en indien nodig zullen ze uit de studie gehaald worden of pijnbestrijding krijgen. De chirurgische verwijdering van de eierstokken zal gebeuren onder algehele anesthesie en onder pijnbestrijding, hierdoor wordt het ongerief beperkt en zullen de dieren weer snel hun normale gedrag en beweging vertonen. Dit is een belangrijk aspect in de bestudering van het skelet en de botsterkte. Verfijning wordt ook bereikt door het aantal handelingen per dier te beperken. Dit kan bijvoorbeeld door herhaaldelijk bloed afnemen op verschillende tijdstippen op de dag te verdelen over meerdere muizen op minder tijdstippen.

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

Het welzijn van de muizen staat onder toezicht van gekwalificeerd personeel. De muizen zullen onder algehele anesthesie zijn bij de operatie van de ovariëctomie. Bij dreiging van meer dan matig ongerief zullen de humane eindpunten worden toegepast en worden de dieren gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17-2-2022

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging.