Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016649

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Beoordeling van de effectiviteit van geneesmiddelen tegen aangeboren stofwisselingsziekten
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Stofwisselingsziekten, erfelijk, translationeel geneesmiddelen onderzoek, muizen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- [X] Fundamenteel onderzoek
- [X] Translationeel of toegepast onderzoek
- [ ] Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- [ ] Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- [ ] Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- [ ] Hoger onderwijs of opleiding
- [ ] Forensisch onderzoek
- [ ] 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)

Stofwisselingsziekten zijn aangeboren ziekten. Ze worden veroorzaakt door een genetische mutatie waardoor het lichaam een specifiek eiwit (meestal een zogenaamd enzym) dat noodzakelijk is voor de stofwisseling in het gehele lichaam ontbreekt. De zogenaamde neurologische symptomen van de ziekte hangen af van de functie dat het enzym normaal heeft. Deze symptomen bestaan onder andere uit een motorische en cognitieve ontwikkelingsachterstand, vermoeidheid en coma. De ziekten zijn zeldzaam, maar in totaal hebben zo'n 10.000 gezinnen in Nederland met een stofwisselingsziekte te maken.
Ondanks dat er bij een groeiend aantal stofwisselingsziekten het ontbrekende enzym via een infuus gegeven kan worden, de zogenaamde enzymvervangingstherapie, is onderzoek in diermodellen naar de werkzaamheid van geneesmiddelen voor nog niet behandelbare stofwisselingsziekten essentieel. Daarnaast kunnen met bestaande vormen

		van therapie niet alle symptomen worden behandeld, omdat de geïnfuseerde enzymen niet in alle cellen in het lichaam worden opgenomen. Met name hersencellen kunnen met de huidige geneesmiddelen niet goed bereikt worden, waardoor neurologische symptomen onvoldoende behandeld kunnen worden. Er worden op dit moment nieuwe vormen van geneesmiddelen onderzocht die beter worden opgenomen in cellen. Het doel van dit langlopende project is het vaststellen van de effectiviteit van deze nieuwe geneesmiddelen, in het bijzonder op het gebied van neurologische symptomen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Op dit moment worden er potentiële nieuwe geneesmiddelen bedacht en ontwikkeld om neurologische symptomen van stofwisselingsziekten te behandelen en om progressie van de ziekte tegen te gaan. Het is maatschappelijk onwenselijk om al deze geneesmiddelen direct in patiënten te testen, niet alleen vanwege de enorm hoge kosten en lange duur van dergelijke testfases in de mens, maar ook omdat er grotere groepen patiënten in deze testfases geneesmiddelen uit zullen moeten proberen die neveneffecten blijken te hebben of uiteindelijk niet werkzaam zullen blijken te zijn. Het onderzoek beschreven in deze projectaanvraag verschaft cruciale informatie over de effecten van nieuwe geneesmiddelen op het voorkomen van ziekteverschijnselen, in het bijzonder de neurologische symptomen in muismodellen. Dit project draagt daarmee direct bij aan de selectie van de meest veelbelovende geneesmiddelen voor klinische vervolgstudies in de mens, en uiteindelijk aan het beschikbaar komen van nieuwe en betere geneesmiddelen om neurologische symptomen bij patiënten te kunnen behandelen en neurologische achteruitgang tegen te kunnen gaan.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen. In muizen is het mogelijk om via genetische mutaties stofwisselingsziekten na te bootsen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar 1600 muizen te gebruiken voor het vaststellen van de optimale dosering en methode van toediening van de geneesmiddelen, en het vaststellen of de nieuwe geneesmiddelen werkzaam zijn in het behandelen en tegengaan van de achteruitgang in neurologische symptomen in muizen met stofwisselingsziekten. Het totale aantal is gebaseerd op de verwachting dat wij in die periode ongeveer 10 nieuwe veelbelovende geneesmiddelen zullen testen.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er zijn vier belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Om nieuwe geneesmiddelen te kunnen testen op hun effectiviteit gebruiken we in een deel van de experimenten genetisch gemodificeerde muizen die de stofwisselingsziekte ontwikkelen, wat leidt tot vergelijkbare neurologische symptomen zoals ook bij patiënten worden waargenomen. Ten tweede worden potentiële geneesmiddelen via verschillende routes aan de muizen toegediend, waarbij gekozen zal worden voor de route die het minst ongerief teweeg brengt en tevens leidt tot goede opname van het geneesmiddel. In het geval geneesmiddelen niet goed door de hersenen kunnen worden opgenomen zal hiervoor een operatie noodzakelijk zijn om het geneesmiddel direct in de hersenen in te brengen, zoals ook bij de mens wordt toegepast. Ten derde kunnen bijwerkingen van de te testen geneesmiddelen optreden; we verwachten echter dit in ongeveer de helft van de gevallen uit te sluiten op basis van eerder uitgevoerde testen op celmodellen. Ten vierde zal voor het vaststellen van geheugencapaciteiten een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel).
3.5	Hoe worden de	De duur van de experimenten en de leeftijd van de muizen zal zodanig

	dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	gekozen worden dat het ongerief als gevolg van de stofwisselingsziekte ten hoogste matig zal zijn. Afhankelijk van de gekozen route en duur zal het ongerief van het toedienen van geneesmiddelen licht tot matig zijn. Het ongerief als gevolg van bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen zal de classificatie matig niet overschrijden vanwege monitoring volgens de opgestelde richtlijnen. Het ingeschatte ongerief als gevolg van gedragstesten is matig. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal het overgrote deel (95%) van de muizen in deze projectaanvraag naar verwachting matig ongerief ondergaan, een deel licht (5%).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen op humane wijze gedood en weefsels gebruikt voor analyses.

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.	Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen zijn de hier beschreven preklinische studies een essentiële schakel tussen studies met proefdiervrije methoden (zoals onderzoek met cellijnen) en klinische studies in mensen. Voor een effectiviteitsstudie met goed voorspellend vermogen voor de mens, in het bijzonder de effectiviteit op het gebied van neurologische symptomen, is een complex biologisch systeem waarin interactie tussen de hersenen en verschillende cellen/organen plaatsvindt essentieel. Dit kan op dit moment alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt door de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast worden betrokkenen zo goed mogelijk getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen groepsgroottes die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd. Een belangrijke methode om het aantal muizen te verminderen is het gebruik van een statistische methode (power analyse) op eerder uitgevoerde experimenten, waardoor de groepsgroottes voor nieuwe experimenten op voorhand precies goed gekozen kunnen 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.	Er zal gebruik gemaakt worden van muizen omdat dit het meest gebruikte en geaccepteerde modelorganisme is waarin het mogelijk is de stofwisselingsziekten na te bootsen, in het bijzonder de neurologische symptomen. Vertaling van data verkregen met muismodellen in deze projectaanvraag naar klinische studies is mogelijk beter dan in andere model organismen vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen muis en mens.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de	Experimentele handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en goed getrainde betrokkenen. Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie zullen de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. De gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de muizen zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden tijdens en na specifieke handelingen en

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	toediening van nieuwe geneesmiddelen om neveneffecten in een vroeg stadium op te sporen en verdere gevolgen voor het welzijn van de dieren te beperken. Mocht er ondanks deze zorg het vermoeden zijn dat het ongerief van een dier boven de aangevraagde inschaling uitgaat, dan wordt het dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16 november 2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee