



Niet-technische samenvatting 2016595

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van detoxificerende eiwitten in de werkzaamheid en toxische bij-effecten van huidige en experimentele geneesmiddeltherapie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geneesmiddel-therapie, detoxificatiemechanismen, werkzaamheid, ziekte (kanker), therapie-optimalisatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	De rationale, "evidence-based" ontwikkeling en toepassing van steeds effectiever geneesmiddelen heeft de levensverwachting en kwaliteit van leven van mensen over de afgelopen 100 jaar drastisch verbeterd. In de praktijk van het gebruik van bestaande en nieuw ontwikkelde geneesmiddelen zijn er echter nog steeds zeer veel beperkingen door de manier waarop het lichaam omgaat met geneesmiddelen, en doordat veel geneesmiddelen bij onjuiste dosering hetzij zeer giftig, danwel praktisch onwerkzaam kunnen zijn. De zogenaamde "detoxificerende systemen" zijn een van de belangrijkste bepalende factoren voor hoe het lichaam omgaat met geneesmiddelen, en dus voor hun veiligheid en effectiviteit. In dit project verkrijgen we fundamenteel inzicht in de werking van deze detoxificerende
---	--

	systemen in het lichaam, en hoe hun activiteit kan variëren of doelbewust veranderd kan worden. Deze inzichten kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het optimaal veilig en effectief toepassen van bestaande geneesmiddelen, en aan het optimaal ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

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.
-----	--

4.2 **Vermindering**

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

Minimaal benodigde groepsgroottes om de verschillende vragen adequaat te beantwoord worden bepaald op basis van onze zeer uitgebreide ervaring (>20 jaar) met dit type proeven in muizen. Door gebruik te maken van gerichte genetische modificaties van verschillende detoxificerende systemen kunnen we heel gericht en betrouwbaar bepaalde problemen bestuderen, met veel lager gebruik van het aantal muizen dan wanneer we deze problemen zouden moeten benaderen door, bijvoorbeeld, het farmacologisch remmen van deze systemen in wild-type muizen. Het gebruik van de efficiënte CRISPR-Cas9 techniek beperkt het aantal muizen nodig om een gewenste genetische modificatie te verkrijgen.

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.

De keuze voor de muis als proefdiermodel voor dit type onderzoek komt voort uit de volgende overwegingen: (1) De muis is een zoogdier en vertoont qua orgaan-structuur en -interactie en genetische opbouw wat betreft verwerking van geneesmiddelen grote overeenkomst met de mens, waardoor het mogelijk is om veel principes die opgaan in de mens eerst in de muis te bestuderen. Daar komt nog bij dat we in een aantal gevallen het endogene muizensysteem voor verwerking van geneesmiddelen hebben vervangen door het menselijke analoog, waardoor we nog beter in staat zijn om te voorspellen, op basis van wat we in deze muizen vinden, wat er in mensen zal gebeuren met de bestudeerde geneesmiddelen. (2) Er zijn al veel verschillende stammen van muizen beschikbaar die we kunnen combineren met onze nieuwe stammen, teneinde nog beter te voorspellen wat het gedrag van geneesmiddelen in vivo zal zijn. (3) De muis is een goed toegankelijk proefdier, dat goed te houden en te hanteren is.

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

Als kanker onderzoeksinstituut gebruiken we standaard de internationale "Code of Practice" in kankeronderzoek met proefdieren, waarbij ook farmacologische en toxicologische aspecten goed gedekt zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 augustus 2016

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee