Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171069

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Testen van oligonucleotiden als therapie in muismodellen van Huntington en Spinocerebellaire ataxie type 3
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	oligonucleotiden, Huntington, Spinocerebellaire ataxie 3

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☒ 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)

Huntington en Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3) zijn ernstige erfelijke hersenaandoening waarvoor momenteel geen behandeling is. Bij patiënten wordt vanwege een fout in het DNA een eiwit gemaakt dat schadelijk is voor de hersenen. Omdat bekend is welke fout in het DNA de oorzaak is van deze 2 ziektes, kan een therapie specifiek gericht worden tegen deze fout.

Wij willen antisense oligonucleotiden testen als mogelijke behandeling voor Huntington en SCA3. Antisense oligonucleotiden zijn een soort moleculaire pleisters die specifiek de fout herkennen die het schadelijke eiwit veroorzaakt. We hebben al in eerdere muizenproeven laten zien dat we met deze antisense oligonucleotiden de schadelijke eiwitten in Huntington en SCA3 kunnen aanpakken.

		In deze aanvraag willen we deze aanpak verder optimaliseren en vaststellen of de symptomen van Huntington en SCA3 met deze therapie voorkomen kunnen worden in muizen. Deze tests zijn nodig voordat de antisense oligonucleotiden eventueel getest kunnen worden in patiënten.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met dit project willen we vaststellen of onze antisense oligonucleotiden geschikt zijn als mogelijke behandeling voor Huntington en SCA3. Er is momenteel geen behandeling beschikbaar voor Huntington en SCA3. Omdat deze ziektes erg ingrijpend zijn, is er dus een grote maatschappelijke vraag voor een therapie.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project worden naar verwachting 308 muizen gebruikt in experimenten en er zijn maximaal 888 muizen nodig voor het fokken van de benodigde dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Omdat de antisense oligonucleotiden rechtstreeks in de hersenvloeistof geïnjecteerd moeten worden, worden alle muizen geopereerd. Bij de operatie wordt een buisje in de hersenen geïmplanteerd zodat herhaaldelijke injecties mogelijk zijn.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De muizen zullen matig ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen worden aan het einde van de studie gedood zodat de werking van de antisense oligonucleotiden in de hersenen onderzocht kan worden.

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.	De eerste testen met de antisense oligonucleotiden worden uitgevoerd in gekweekte cellen van Huntington en SCA3 patiënten. Echter, om te kijken of de antisense oligonucleotide overal in de hersenen terecht komt, stabiel is en geen eventuele bijwerkingen heeft, moeten ze worden getest in de hersenen van een zoogdier. Dit is de beste manier om te voorspellen hoe effectief ze zullen zijn wanneer ze worden toegediend in patiënten.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Hoe effectief de antisense oligonucleotiden zijn, zal eerst worden getest in gekweekte cellen. Alleen de beste kandidaten worden vervolgens getest in de muizen, zodat hiervoor minder dieren nodig zijn. Daarnaast is het dierexperiment opgezet in 4 fases om eerst een enkele antisense oligonucleotide te selecteren. Alleen de beste kandidaat wordt dus verder getest, zodat er minder dieren nodig zijn.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de	De gekozen transgene Huntington en SCA3 muismodellen zijn de beste diermodellen die momenteel beschikbaar zijn voor de proeven die wij doen.

diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Dit komt omdat deze muizen het hele menselijke Huntington of SCA3 gen bevatten. Een antisense oligonucleotide die getest is in deze muizen is dus waarschijnlijk direct toepasbaar bij mensen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Er worden in dit project alleen antisense oligonucleotiden gebruikt waarvan de chemische samenstelling reeds uitvoerig is getest op bijwerkingen en functionaliteit in eerdere dierexperimenten. Er wordt gebruik gemaakt van nauwkeurige operatieapparatuur om te injecteren in de hersenvloeistof. Operaties vinden plaats onder algehele verdoving, met aanvullende pijnstilling tijdens het ontwaken en herstel. De gezondheid van de muizen wordt kort na de operatie dagelijks gecontroleerd en in de periode daarna wekelijks.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24-10-2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee