



Niet-technische samenvatting 20171144

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Target engagement en selectiviteit studies met eiwitten betrokken in het vetmetabolisme
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hersenziekte, nieuwe stoffen, geneesmiddel ontwikkeling

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)	Hersenziekten, zoals een herseninfarct, ziekten van Alzheimer en Parkinson, zijn slopende condities die op dit moment ongeneeslijk zijn en leiden tot het afsterven van zenuwcellen, waarmee hersenfuncties permanent verloren gaan. Nieuwe concepten en geneesmiddelen zijn noodzakelijk om deze hersenziekten te behandelen. Vetten spelen een cruciale rol in de communicatie van zenuwcellen in de hersenen en zijn betrokken bij het afsterven van deze cellen en ontstekingen in de hersenen. De vetten kunnen via verschillende manieren worden gevormd in het brein, maar het is onbekend welke eiwitten verantwoordelijk zijn voor de productie van de vetten in specifieke hersengebieden en in specifieke hersencellen.
---	--

Veranderen de productie routes in ziektes? Hoe worden deze processen gereguleerd? Er zijn geen goede stoffen beschikbaar voor deze eiwitten om hun functie in intacte hersenen te bestuderen. Nieuwe, innovatieve chemie is nodig om deze eiwitten als potentiële aangrijpingspunten voor geneesmiddelen te valideren.

Het doel van deze studie is het ontwerpen, synthetiseren en toepassen van nieuwe stoffen die gebruikt kunnen worden om fundamentele biomedische vragen mee op te helderen en om nieuwe kandidaat geneesmiddelen te ontdekken voor hersenziekten.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten dat dit project bijdraagt aan: - Het vergroten van het wetenschappelijk inzicht in het proces van hersenziekten en daardoor meer inzicht in de eiwitten die betrokken zijn bij ontstekingen. Op grond daarvan kunnen nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld. - De ontwikkeling van een nieuwe therapie die aanleiding geeft tot een eerste fase klinische trial
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor deze experimenten zullen muizen (<i>mus musculus</i>), zowel man als vrouw, worden gebruikt Wij schatten in dat we in totaal 517 muizen zullen gebruiken.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De experimenten die wij uitvoeren bestaan uit het behandelen van dieren met een stof die op zichzelf geen nadelige gevolgen heeft voor de muizen. De behandeling van de muizen bestaat uit de met nieuwe kandidaat geneesmiddelen. De muizen worden gedood om de weefsels van interesse en plasma/serum uit te nemen voor verdere analyse in het laboratorium.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De dieren zullen een licht ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van de experimenten worden de dieren gedood om de organen voor analyse te onderzoeken. Dit is noodzakelijk om de interactie van de stof met het eiwit te onderzoeken via ABPP en/of lipidomics.

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.	Alleen gekwalificeerde stoffen zullen worden getest in de in vivo proef. Deze stoffen zijn geselecteerd op basis van computermodellen, fysico-chemische eigenschappen en hun biologisch profiel in cellijnen. We hebben gekozen om met muizen te werken, omdat dit ons in staat stelt om de activiteit en selectiviteit van de stoffen in intacte dieren te bestuderen. Gekweekte cellen zijn hiervoor niet geschikt, omdat ze niet vergelijkbaar zijn met het intacte brein, die veel verschillende celtypen bevat.
-----	--	---

4.2 Vermindering

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

Om het aantal dieren te verminderen, hebben we een strategie ontworpen waarin de stoffen worden ontworpen op basis van computer modellen worden berekend. Op basis van deze berekeningen worden gekwalificeerde stoffen geselecteerd voor synthese. Hierdoor wordt het aantal stoffen om te testen in reageerbuizen sterk verminderd. Vervolgens worden de stoffen eerst in cellen getest op hun activiteit. Deze proeven dienen als filter om het aantal stoffen te verminderen en om de beste stoffen te selecteren voor de dierstudies.

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 is gekozen voor de muis, omdat deze diersoort veel gebruikt wordt (wereldwijd) om geneesmiddelen en stoffen te testen. De muis is ook het meest geschikt vanwege zijn kleine grootte, makkelijk te fokken en zeer goed gekarakteriseerd is in allerlei opzichten.

Voor onze studies zijn geen chirurgische ingrepen nodig om hersenschade na te bootsen en het is niet nodig om fysiologische kenmerken voor lange periodes te meten. De dieren worden na maximaal 24h gedood. De dieren worden geobserveerd na toediening van de stoffen. Ernstige bijwerkingen worden er niet verwacht. Mochten er desondanks toch symptomen zijn dan worden de dieren onmiddellijk gedood. De mate van ongerief en het uitvoeren van handelingen met de dieren wordt tot een minimum beperkt. Alleen gezonde, en indien voorradig surplus, dieren worden gebruikt. De dieren worden gedood aan het einde van het experiment.

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

In onze dierenfaciliteit worden de dieren sociaal gehuisvest in groepen van 4-5 dieren per kooi. In de kooi zijn altijd kooi verrijkingmaterialen aanwezig zoals tissues en rolletjes. Dagelijks worden de dieren gecontroleerd op hun gezondheidsstatus door de proefdierversorgers en bij eventuele gezondheidsproblemen worden de verantwoordelijk onderzoekers direct ingeschakeld.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee