



Niet-technische samenvatting 20171164

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Onderzoek naar de biodistributie van nieuwe, op oligonucleotiden gebaseerde, teststoffen voor de behandeling van de ziekte van Hurler. |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Biodistributie, kinetiek, Hurler, RNA |

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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- | ☐ 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)	Het doel van dit project is om te testen of onze teststoffen de juiste cellen in de organen van het lichaam bereiken en of er positieve effecten zijn bij muizen die de ziekte van Hurler hebben. Onze teststoffen richten zich specifiek op veranderingen van het RNA, RNA is de voorloper van onder andere eiwitten en enzymen. De ziekte van Hurler wordt veroorzaakt door een kapot enzym (Idua). Dit enzym speelt een belangrijke rol bij de afbraak van lange suikerketens die een belangrijke rol spelen in het bindweefsel. Bij de ziekte van Hurler stapelen deze suikerketens zich uiteindelijk op in de cellen omdat het kapotte enzym het niet verwijdert, waardoor mensen onder andere last hebben van achterlijkheid, botafwijkingen, groeiachterstand, blindheid, hartafwijkingen, slaapproblemen en longstoornissen. Voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen tegen deze ernstige ziekte willen we graag onze stoffen testen. Onze stoffen richten zich specifiek op de verandering van het RNA en met als doel het herstel van de productie/functie van het enzym dat ziekte van Hurler veroorzaakt.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het doel van het huidige project is om antwoord te geven op de vraag of onze stoffen positieve effecten laat zien in het Hurler muis model, dat doen we door het bepalen van de: verdeling en de effecten van onze teststoffen in zowel een wildtype model, als een ziektemodel. Naar aanleiding van de uitkomsten van deze experimenten kunnen we de medicijnen verder het ontwikkelingstraject in helpen en daarmee een bijdrage leveren in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen de ziekte van Hurler.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	2000 muizen in totaal: 800 wildtype muizen 1200 Hurler muizen
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het welzijn van de dieren wordt aangetast door het feit dat de dieren stoffen krijgen toegediend via verschillende toedieningstechnieken, ook wordt er bloed afgenomen. Waar noodzakelijk wordt ongerief zoveel mogelijk beperkt door anesthesie toe te passen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	100% van de dieren wordt vooraf ingedeeld als matig.
3.6	Wat is de bestemming	Dood in de proef

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.	Proefdiervrije alternatieven kunnen helaas niet worden gebruikt omdat we de gegevens nodig hebben om verder het ontwikkeltraject te komen. Het gehele en intacte dier is noodzakelijk om de effecten van verdeling in het lichaam (de zogenaamde: absorptie, distributie, metabolisme en excretie) in de dieren kaart te brengen. Alle teststoffen worden van tevoren in diverse studies met cellen van patiënten en celmateriaal van het Hurler muis model getest op effectiviteit, giftigheid en effecten op het afweersysteem.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er worden altijd het minimale aantal dieren gebruikt dat nodig is om een uitspraak te kunnen doen over de lichaamsverdeling van de betreffende stof. We geven maximaal 40 op per experiment, maar zullen waarschijnlijk per stof met minder dieren toe kunnen. De uiteindelijke aantallen zijn nodig om meerdere formuleringen en injectietechnieken toe te kunnen passen. Iedere wijziging zal worden afgestemd met de IVD alvorens de proef uit te breiden.
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 muis is bij uitstek geschikt, de muis is klein en eenvoudig te huisvesten en te hanteren. Daarnaast is er jarenlange ervaring met de muis, en er is een relevant ziektemodel (Hurler) beschikbaar, waarmee de vertaalbaarheid naar de mens vergroot wordt.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen	Het welzijn van de dieren wordt zorgvuldig gemonitord, de dieren krijgen voldoende water, voer, beddingmateriaal en kooiverrijking. Bovendien worden de dieren gehanteerd door ervaren personen en (indien noodzakelijk) wordt anesthesie toegepast. We hopen hiermee de negatieve gevolgen voor de muis zoveel mogelijk te beperken en toch goede resultaten te

[

voor het welzijn van de
proefdieren zo beperkt
mogelijk te houden.

verkrijgen.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[19 april 2017]

Beoordeling achteraf

[Nee]

Andere opmerkingen

Nee