

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| 1.1 | Titel van het project | Onderzoek naar de behandeling van het syndroom van Leigh |
| 1.2 | Looptijd van het project | 1-1-2018 - 1-1-2023 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | mitochondriële ziekte, behandeling |

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 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)	Mitochondriën zijn de energiecentrales van de cellen in ons lichaam en produceren de brandstof ATP. Wanneer mitochondriën niet goed werken door genetische defecten of andere factoren kan dit leiden tot een verminderde energie productie. Organen en systemen die veel energie nodig hebben zoals de spieren, hersenen en het hart zullen daardoor als eerste in de problemen komen. Minder energieproductie vanwege slecht werkende mitochondriën kan leiden tot verschillende ziekten, zoals Leigh syndroom. Dit is een zeer ernstige erfelijke fatale ziekte waardoor kinderen al op jonge leeftijd ziek worden. Genezing is (nog) niet mogelijk, maar wel zijn er medicijnen en behandelingen om de symptomen te verminderen. In dit project onderzoeken we bij muizen de effectiviteit van nieuw ontwikkelde geneesmiddelen voor de behandeling van Leigh syndroom.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	In deze aanvraag testen we verschillende typen nieuw ontwikkelde geneesmiddelen, waarvan we verwachten dat ze de werking van mitochondriën kunnen verbeteren of herstellen. De uitkomsten van deze experimenten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een effectieve behandeling van Leigh syndroom. Op dit moment is er nog geen medicijn om deze zeer ernstige ziekte te genezen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor de gehele aanvraag zijn er maximaal 2716 muizen nodig.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen kortdurende pijn en stress ondervinden door de toediening van de medicijnen. Een deel van de dieren wordt geboren met een genetische afwijking waardoor zij een vergelijkbare ziekte als Leigh syndroom krijgen. De onbehandelde dieren zullen hierdoor steeds zieker worden. Dieren die behandeld worden met medicijnen zullen hoogstwaarschijnlijk minder of helemaal niet ziek worden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht 30%, matig 33%, ernstig (maximaal) 37%.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood om verder ongerief te voorkomen en om bloed en weefsels te verzamelen voor verdere analyses die nodig zijn om onze vraagstelling te beantwoorden.

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 veiligheid en effectiviteit van de geneesmiddelen zijn eerst in het laboratorium op celniveau onderzocht met <i>in vitro</i> celkweken (van patiënten en gezonde vrijwilligers). Op basis van o.a. deze resultaten en uitgebreide literatuur onderzoeken zijn een aantal geneesmiddelen zorgvuldig geselecteerd om getest te worden in dit project. Het onderzoeken van de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de ernstige ziekteverschijnselen van Leigh syndroom (een combinatie van aantasting van verschillende organen en afwijkend gedrag) kan alleen in een compleet organisme. Het is nog onmogelijk om dit volledig na te bootsen <i>in vitro</i> , in “lagere” diersoorten of met computermodellen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Met behulp van de resultaten van eerdere studies wordt het aantal dieren geschat dat nodig is om wetenschappelijk betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Door het toepassen van strikte selectie criteria voor de medicijnen die getest zullen worden, zal het aantal dieren beperkt worden.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Het muismodel dat wij gebruiken veroorzaakt dezelfde ziektesymptomen als het syndroom van Leigh. Dit is het enige bruikbare model om de effecten van medicijnen goed te kunnen onderzoeken. De medicijnen worden dagelijks ingespoten, waarbij we een effectieve methode kiezen die zo min mogelijk ongerief voor de muis oplevert. De gekozen gedragstest is weinig belastend voor de muizen.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Elke zieke muis wordt gehuisvest met minimaal 1 gezonde muis voor warmte en bescherming. Voer wordt op de bodem aangeboden samen met een lange drinknippel aan de waterfles zodat voer en water makkelijk bereikbaar zijn voor de zieke muizen. Om alle dieren te laten wennen aan het contact met mensen en de verschillende handelingen worden ze voor de experimenten regelmatig gehanteerd. Daarnaast wordt het welzijn van de dieren dagelijks gecontroleerd door ervaren diervverzorgers, biotechnici en de onderzoeker. Indien de gezondheid van het dier ernstig achteruit gaat (b.v. te zien aan het gedrag, voedselinname, gewichtsverlies) dan wordt het dier gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	10 januari 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere Opmerkingen	Nee