Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172704

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het testen van nieuwe therapieen tegen de ziekte van Huntington.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Oligonucleotide, Huntington, muis

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)

Het doel van dit project is om een nieuw geneesmiddel te vinden voor de ziekte van Huntington. De ziekte van Huntington is een aandoening die bepaalde delen van de hersenen aantast. De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar kunnen ook eerder of later in het leven optreden. Zij uit zich o.a. in onwillekeurige bewegingen die langzaam verergeren, verstandelijke achteruitgang en een verscheidenheid van psychische symptomen. In de Westerse wereld (VS, Europa en Australië) is de komt de ziekte van Huntington voor bij 5,7 op de 100.000 mensen. Er is geen geneesmiddel voor de ziekte van Huntington beschikbaar en de huidige behandeling remt de effecten maar bestrijdt niet de genetische oorzaak.

Dit geneesmiddel bestaat uit een vorm van genetische reparatie en in deze studies wordt gemeten of we de oorzaak van de ziekte van Huntington kunnen wegnemen. Om nieuwe geneesmiddelen te testen een muismodel beschikbaar dat model staat voor de mens met de ziekte van Huntington. Dit muismodel heeft dezelfde genetische afwijking als een patiënt met de ziekte van Huntington inclusief de gedragsafwijkingen en pathologie van de hersenen.
Om het geneesmiddel op de markt te brengen moet eerst worden aangetoond dat het geneesmiddel werkt, dat kan alleen in een diermodel.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Dit project zal uitsluitsel geven of ons geneesmiddel de ziekte van Huntington in een muismodel van Huntington kan voorkomen of tegengaan. Dat wordt gemeten na een of meerdaagse injecties (in het brein) en na toediening wordt het effect onder andere bepaald in gedragstesten. Eerst zal de best beschikbare therapie gezocht worden (Lead selection); hier wordt gekeken welke kandidaat het meest effectief en veilig is – en of het daadwerkelijk de gebieden in de hersenen kan bereiken die zijn aangegaan bij deze ziekte. Vervolgens wordt bepaald wanneer de therapie zijn maximale concentraties in het brein bereikt en wat het maximale effect is. Naar aanleiding daarvan wordt met de meest optimale therapie een gedragstest uitgevoerd, waarmee bepaald wordt of de therapie meetbare effecten in de Huntington muis laat zien.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis, de YAC128 stam, deze stam is een zeer goed model voor de mens met de ziekte van Huntington. Deze muizen hebben hetzelfde genetische defect als patiënten met de ziekte van Huntington. Deze muizen worden veel gebruikt in onderzoek naar de ziekte van Huntington.
Er worden mannen en vrouwen in dezelfde verhouding gebruikt.
In totaal 316 dieren:

	YAC128 muizen	WT muizen
Bijlage 1	172	48
Bijlage 2	80	
Bijlage 3	64	16

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De YAC128 stam wordt meer dan 20 jaar gebruikt als model voor de ziekte van Huntington, omdat dit een hersenziekte betreft is bekend dat de dieren hier last van hebben: ze vertonen abnormaal gedrag (angst, verminderde activiteit) en hebben cognitieve problemen, ook is er sprake van een verkleind brein.
Daarnaast wordt het welzijn van de proefdieren aangetast doordat er, onder anesthesie, in de hersenen geïnjecteerd wordt in experiment 1 en de dieren gedood worden.
In experiment 2 wordt onder anesthesie ook een canule geplaatst en de dieren worden gedood.
In experiment 3 worden de muizen ook geïnjecteerd onder verdoving, vervolgens wordt iedere maand een gedragstest uitgevoerd.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

[redacted]

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Er wordt weefsel verzameld, de dieren worden daarom gedood voor het verzamelen van weefsel (onder verdoving).

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 worden gebruikt voor een eerste screening, pas daarna worden dieren ingezet. Dat wordt bovendien uitgebreid gedaan, zowel in vitro (celkweek experimenten), als met computersoftware waarbij op basis van beschikbare data een model wordt gebouwd. Het is hierna voor ons noodzakelijk om de hersenwaarden van de oligonucleotide therapie te kunnen bepalen in een diermodel. We kunnen hiermee meten of we een effect van oligonucleotiden zien op het eiwit dat onder andere verantwoordelijke is voor de ziekte van Huntington. Die informatie is noodzakelijk om onze therapie uiteindelijk in de mens te kunnen toepassen. Het effect van een medicijn op gedrag kan bovendien alleen bestudeerd worden in dieren, gedrag is voor de ziekte van Huntington een zeer goede maat voor de effectiviteit van onze kandidaat medicijnen in deze muizen.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal dieren is gekozen op basis van reeds gepubliceerde wetenschappelijke artikelen, welke de minimale aantallen dieren weergeeft die noodzakelijk zijn om een bepaald effect te kunnen meten. Ook wordt voor het doen van de in vivo experimenten initieel erg veel werk in celkweek en verwerken we uitkomsten in computermodellen om de meest optimale groepsgrootte te bepalen. Daarnaast meten wij in een orgaan meerdere uitkomsten, waardoor uiteindelijk minder dieren nodig zijn.
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 doelstelling van het project is het vinden van een therapie tegen de ziekte van Huntington, dit wordt veroorzaakt door een genetisch defect. De diersoort die wij gebruiken heeft hetzelfde genetische defect en vertoont dezelfde symptomen, abnormaal gedrag, cognitieve problemen. Daarnaast gebruiken wij waar nodig anesthesie en pijnbestrijding, onze medewerkers zijn bovendien opgeleid bij de beste instituten en we gebruiken de allerlaatste apparatuur.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden verzorgd door bevoegd en bekwaam personeel, daarnaast wordt anesthesie toegepast, in combinatie met pijnbestrijding indien noodzakelijk. Bovendien zijn humane eindpunten weergegeven om onvoorzien ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 januari 2018

Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee