



## Niet-technische samenvatting 2015156

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Electro(chemische) afleiding van biologische markers en farmacologische beïnvloeding.
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Electrophysiologie, sensing, centraal zenuw stelsel, geneesmiddelen onderzoek

### 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) | Dit project heeft tot doel het aanbieden van verschillende platforms waar de farmaceutische industrie gebruik van kan maken bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Voordat een nieuw geneesmiddel op de markt mag worden gebracht moet het getoetst worden op een aantal criteria: de stof mag niet schadelijk zijn en zo min mogelijk bijwerkingen geven en de stof moet effectief zijn tegen de bedoelde ziekte. Om deze toetsen goed te doorstaan moeten ook passende testen worden uitgevoerd. Deze testen worden in eerste instantie uitgevoerd in cellen of donor-organen, maar om de juiste effecten vast te kunnen stellen in een heel lichaam heeft de wetgever geeist dat stoffen ook in dieren worden getest. De testen die wij met de huidige aanvraag willen uitvoeren zijn alleen gebaseerd op het meten van elektrische stroom die in het lichaam opgewekt wordt of kan worden door biomoleculen of kleine elektrische prikkels. Het project richt zich met name op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor ziekten van de hersenen zoals bijvoorbeeld de ziekten van Alzheimer, Parkinson, en Huntington, maar ook depressie, schizofrenie en autisme. Maar ook ziekten die te maken hebben met elektrische signaal overdracht elders in het lichaam zoals bijvoorbeeld diabetes longaandoeningen en spierziekten. |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?         | Dit project zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen de ziektes van het centraal zenuwstelsel: de ziekten van Huntington, Alzheimer en Parkinson, maar ook multiple sclerose en chronische pijn. Daarnaast worden biosensoren ontwikkeld die kunnen worden ingezet voor het meten van biologisch relevante signalen in het lichaam. Een voorbeeld hiervan is een sensor die continu de suikerspiegel in het bloed van een patient kan meten. Een dergelijke sensor zal op termijn ook kunnen worden ingezet om een insuline pomp aan te sturen, waardoor suikerspiegels eenvoudiger onder controle te houden zijn. Een ander voorbeeld van een sensor toepassing is het meten van het zuurstof gehalte van het bloed van kinderen tijdens de geboorte.  |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Ratten en muizen, in totaal zijn voor dit project 1400 dieren voorzien voor een periode van 5 jaar. Deze aantallen zijn gebaseerd op het te verwachten aantal te testen geneesmiddelen.  |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?   | Vrijwel alle experimenten voor dit project worden onder narcose uitgevoerd met toepassing van goede pijnbestrijdingsprotocollen. Hierdoor zijn de te verwachten negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn niet groot. De dieren worden aan het einde van de experimenten ge-euthenaseerd, omdat bijkomen uit de narcose gepaard zou gaan met ongerief, zonder dat het additionele informatie zou opleveren voor de ontwikkeling van de geneesmiddelen. Het ongerief tijdens de experimenten zou wel kunnen worden beïnvloed door nog onbekende bijwerkingen van de geneesmiddelen.   |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | Categorie I: Terminaal voor 90% van de experimenten<br>Categorie II: Matig voor 10% van de dierproeven: als er sprake is van noodzaak tot bijkomen uit anesthesie bijvoorbeeld voor testen van de bio-sensoren op robustheid of genetisch gemodificeerde dieren waarbij de modificatie intrinsiek ongerief veroorzaakt (modellen voor hersenaandoeningen). Als er sprake is van intrinsiek ongerief door toepassen van een pathologisch diermodel wordt in overleg met de IvD een klassificatie opgebouwd die het niet overstijgen van de verwachte klassificatie borgt.   |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | De dieren worden aan het einde van de experimenten ge-euthenaseerd, omdat bijkomen uit de narcose gepaard zou gaan met ongerief, zonder dat het additionele informatie zou opleveren voor de ontwikkeling van de geneesmiddelen. Voor het onderzoek  |

is het wel van belang na te gaan of metingen in het juiste hersengebied hebben plaatsgevonden. Daarvoor moeten de hersenen worden uitgenomen en anatomisch onderzocht.

## 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.

Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in cel-systemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof nooit bij de doel-cellen aankomt (door bescherming van de bloed-hersen barriere, door omzetting in de lever of door excretie door de nieren). Het kan ook gebeuren dat een stof bijwerkingen vertoont, die de oorspronkelijk bedoelde uitwerking negatief beïnvloeden. Al dit soort effecten zijn slechts in levende dieren te bestuderen. Stoffen worden niet eerder getest, dan na grondig vooronderzoek over de geschikte doseringen om te testen

### 4.2 **Vermindering**

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

Verminderen van het aantal proeven kan bij dit soort studies het beste door te werken met een relevante dosering, een dergelijke dosering wordt meestal vooraf in cel-systemen bepaald. Een andere belangrijke manier om het aantal benodigde dieren te verminderen is ervoor zorgen dat de experimenten met een zo groot mogelijke nauwkeurigheid worden uitgevoerd. Hiervoor wordt het personeel dat de experimenten uitvoert zo goed mogelijk getraind. De belangrijkste methode om te voorkomen dat teveel dieren worden gebruikt is het uitvoeren van een statische test (een zogenaamde power analyse) vooraf, die aangeeft welk aantal dieren nodig is om tot een volledig antwoord te komen.

### 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.

Ratten en muizen zijn voor dit type experiment het meest geschikt, omdat het de kleinste gewervelde dieren zijn met een volledige en vergelijkbare fysiologie aan die van de mens. De bloed hersen barriere is vergelijkbaar en ook de structuren in de hersenen zijn groot genoeg om metingen in te kunnen verrichten en toedienen van test-stoffen is eenvoudig. De hersen gebieden, zoals cortex en striatum, zijn vergelijkbaar aan die van de mens. Ratten en muizen worden al jaren ingezet voor onderzoek naar geneesmiddelen voor (geestes-)ziekten en er zijn dus een groot aantal gevalideerde modellen waarin dit onderzoek goed kan worden uitgevoerd.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen

Door de experimenten grotendeels onder anesthesie uit te voeren ondervinden de dieren nauwelijks tot geen nadelige gevolgen van de experimenten. Door toepassen van pijnbestrijding worden eventuele pijnprikkels geminimaliseerd. Goede

worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

training en apparatuur zorgen ervoor dat experimenten snel en vakkundig kunnen worden uitgevoerd, en minimaliseren de noodzaak tot herhaling. Het materiaal wordt op de dag van experiment getest voordat het wordt toegepast, zodat dieren niet onnodig in een experiment worden ingezet. Voor alle technieken wordt samengewerkt met academische partners die leidend zijn in het veld, zodat er altijd wordt gewerkt naar de meest recente stand van de techniek.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 augustus 2015

Beoordeling achteraf