



Niet-technische samenvatting 2015341

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse.
1.2 Looptijd van het project	1 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Microdialyse, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek, Translationeel geneesmiddelen onderzoek, Centraal zenuw stelsel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	Doelstelling van het project is het bepalen van de concentratie en de werkzaamheid van potentiële nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld om ziektes van het centraal zenuw stelsel te genezen of de symptomen ervan te verminderen. Door in verschillende hersengebieden en perifeer de concentratie van het geneesmiddel te bepalen is het mogelijk om met een minimaal invasieve methode als microdialyse kennis te vergaren van de verdeling van de stof binnen en buiten het centrale zenuwstelsel. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen tegen deze ziekten is van groot belang omdat ongeveer een kwart van alle mensen een dergelijke ziekte ontwikkelt, en minstens even zoveel mensen te maken krijgen met de verzorging van deze patiënten. Ziekten van het centraal zenuw stelsel
---	---

hebben dus een grote impact op de maatschappij. Op dit moment zijn er onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar voor een goede behandeling van een groot deel van deze ziekten, ontwikkeling en markt-toelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig.

De instanties die toelating van nieuwe geneesmiddelen beoordelen hebben vastgelegd dat stoffen voor de toelating getest moeten worden in proefdieren, zodat werkzaamheid en veiligheid in een intact organisme kan worden bestudeerd. Daarnaast kunnen deze experimenten informatie opleveren over eventuele bijwerkingen van de stof. Tevens kan de informatie worden gebruikt om het werkingsmechanisme van het geneesmiddel en van processen in het ziekteverloop te begrijpen.

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 verschillende ziekten van het centrale zenuwstelsel. De toegepaste methode is geschikt om zowel de concentratie van een stof als de concentratie van biologische signaalstoffen (biomarkers) te meten die indicatief zijn voor de ziekteprocessen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken wij ratten, muizen en cavia's, omdat deze dieren fysiologisch gezien redelijk dicht bij de mens staan. In totaal zijn voor dit project ruim 900 dieren nodig voor een periode van 1 jaar. Dit aantal is gebaseerd op het te verwachten aantal te testen verbindingen.

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

De dieren ondergaan een operatie voor het inbrengen van één of meerdere kanules. Deze operatie wordt uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling en waar nodig met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Na het herstel zijn er geen negatieve gevolgen voor het welzijn van het dier van de aanwezigheid van de kanules. Eventueel zouden bijwerkingen van de te testen geneesmiddelen kunnen optreden, echter in de meeste gevallen zijn de stoffen al eerder uitgebreid in-vitro en in-vivo getest en worden de doseringen op grond van deze gegevens vastgesteld.

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

Op grond van de operatie en het herstel is het ingeschatte ongerief matig. Bij een deel van de experimenten zal gebruik worden gemaakt van diermodellen waarin pathologie van de ziektes van het centraal zenuw stelsel tot expressie komt. Bij deze modellen kan sprake zijn van intrinsiek ongerief, daarom wordt voor elk model apart een inschatting van het ongerief gemaakt op basis van de symptomen. Het ingeschatte intrinsieke ongerief mag niet de klassificatie matig overstijgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het uitgevoerde onderzoek is het van belang na te gaan of metingen in het juiste hersengebied hebben plaatsgevonden. De hersenen worden daarom na het experiment uit de dieren genomen en gefixeerd. Na fixatie kan de locatie van de kanule nauwkeurig worden bepaald. In voorkomende gevallen worden ook andere organen verwijderd om de concentratie van het geneesmiddel daar te bepalen. Het dier moet om deze reden worden getermineerd.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in (in-vitro) model systemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof onvoldoende in de hersenen aankomt door

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

bescherming van de bloed-hersens barriere. De stof kan ook door omzetting in de lever of door excretie door de nieren te snel uit het lichaam verdwijnen om effectief te zijn.

Het kan ook gebeuren dat een stof indirect bijwerkingen vertoont, die de hoofdwerving negatief beïnvloeden. Om al deze redenen zijn experimenten in proefdieren noodzakelijk en wettelijk vereist.

4.2 **Vermindering**

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

Het inzetten van microdialyse is op zichzelf een vermindering ten opzichte van klassieke technieken voor het testen van geneesmiddelen. Bij deze klassieke technieken is het nodig op ieder tijdstip van de meting een groep dieren te termineren en de doelorganen uit te nemen. Door toepassen van microdialyse kunnen monsters over de tijd worden afgenomen uit dezelfde groep dieren. Dit bespaart direct aantallen dieren, doordat er niet voor ieder tijdstip, maar per dosering, een groep dieren moet worden ingezet.

Indirect is de techniek ook proefdierbesparend omdat de gegevens uit microdialyse experimenten een beeld geven van de gevolgen van de teststof over de tijd, binnen één en hetzelfde dier. Het dier is dus zijn eigen controle. De variatie over tijd (repeated measures) is veel lager dan wanneer voor ieder tijdstip verschillende dieren worden gebruikt. Dat betekent dat er per dosering 60 tot 90% minder dieren nodig zijn, dan per tijdstip bij de klassieke technieken.

Op dit moment is het mogelijk om in één monster meerdere (tot 15 toe) biomarkers te bepalen, terwijl in het verleden voor elke bio-marker een apart monster moest worden genomen. Vaak blijft er ook nog voldoende monster over om de concentratie van de teststof vast te stellen. Het bio-analytisch lab streeft ernaar om het aantal biomarkers nog verder te vergroten.

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.

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten eisen dat deze ook getest zijn in levende knaagdieren en in tenminste één niet-knaagdier. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten, muizen en cavia's, vanwege de aanwezigheid van een vergelijkbare fysiologie en van een bloed-hersens-barriere. Door monsters te nemen uit verschillende compartimenten (hersenen, bloed en ruggenmerg (CSF)), die deels ook bij mensen kunnen worden afgenomen (bloed en CSF) hebben de data een sterke translationele waarde voor het klinische onderzoek dat volgt op deze studies. Daarnaast wordt er wereldwijd, mede door de eerder genoemde eis in het geneesmiddelen onderzoek, veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante pathologie-modellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden getest.

Verfijning van het onderzoek zelf komt mede door de toepassing van de modernste technieken op het gebied van bio-marker detectie (waaronder ELISA en massaspectrometrie) binnen onze instelling. Een andere vorm van verfijning is dat de dieren zodanig worden gehuisvest dat ze zoveel mogelijk natuurlijk gedrag kunnen blijven vertonen tijdens de experimenten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. Er is een protocol voor herkenning van ongerief bij de dieren, waarop medewerkers ook zijn getraind. Vaardigheid in het uitvoeren van biotechnische handelingen en chirurgische ingrepen wordt uitgebreid getraind. Experimenten worden

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

uitgevoerd met gecontroleerde, geijkte apparatuur. Door (internationale) samenwerking met leidende academische partners op het gebied van ziektes van het centraal zenuw stelsel, kunnen wij werken naar de meest recente stand van de technologie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 januari 2016

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen