



Niet-technische samenvatting 2016590

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Beoordeling van de effectiviteit van geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Alzheimer, Dementie, Veroudering, Translationeel geneesmiddelen onderzoek, muizen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input 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 checked="" 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)	<p>Nederland telt op dit moment ruim 260.000 mensen met dementie, waarvan ongeveer 60 tot 80% leidt aan de ziekte van Alzheimer. Door de vergrijzing en het ouder worden van de bevolking zal dit aantal in de toekomst explosief stijgen. Gemiddeld komen alzheimerpatiënten 7 jaar na het vaststellen van de ziekte te overlijden. De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door de vorming van microscopisch kleine afwijkingen in de hersenen (neuropathologie) en achteruitgang van het geheugen. Nog altijd zijn er geen geneesmiddelen die de ziekte van Alzheimer kunnen voorkomen, genezen of vertragen. Het is dus van groot maatschappelijk belang om nieuwe geneesmiddelen tegen deze ziekte te ontwikkelen.</p> <p>Nieuwe potentiële geneesmiddelen worden achtereenvolgens getest in celmodellen, diermodellen en mensen. Voor hersenziekten zoals de ziekte van Alzheimer zijn muismodellen hierbij een essentiële schakel omdat, in tegenstelling tot celmodellen, deze muismodellen zowel microscopisch kleine afwijkingen in de hersenen (neuropathologie) als de achteruitgang in</p>
---	--

geheugen goed nabootsten. Het doel van dit langlopende project is het vaststellen van de effectiviteit van geneesmiddelen voor het voorkomen, genezen of vertragen van Alzheimer-gerelateerde symptomen in muismodellen.

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

Op dit moment worden er talloze potentiële nieuwe geneesmiddelen bedacht en ontwikkeld voor de ziekte van Alzheimer, gebaseerd op de meest recente inzichten in de oorzaken van deze ziekte. Het is maatschappelijk onwenselijk om al deze geneesmiddelen direct in patiënten te testen, niet alleen vanwege de enorm hoge kosten en lange duur van dergelijke testfasen in de mens, maar ook omdat er grotere groepen patiënten in deze testfasen geneesmiddelen uit zullen moeten proberen die uiteindelijk niet werkzaam zullen blijken te zijn. Het onderzoek beschreven in deze projectaanvraag verschaft cruciale informatie over de effecten van nieuwe geneesmiddelen op het ontstaan van neuropathologie en de achteruitgang van het geheugen in muismodellen voor de ziekte van Alzheimer. Dit project draagt daarmee direct bij aan de selectie van de meest veelbelovende geneesmiddelen voor klinische vervolgstudies in de mens, en uiteindelijk aan het beschikbaar komen van geneesmiddelen voor de ziekte van Alzheimer.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen. In muizen is het mogelijk om via genetische mutaties of via een operatie Alzheimer-gerelateerde ziekteprocessen op gang te brengen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar 3396 muizen te gebruiken voor het testen van nieuwe geneesmiddelen. Dit is gebaseerd op de verwachting dat wij in die periode ongeveer 25 nieuwe veelbelovende geneesmiddelen zullen testen.

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

Er zijn vijf belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste ondergaat een deel van de muizen een operatie voor het toedienen van stoffen in de hersenen, deels om de ziekte van Alzheimer op te wekken, en deels om geneesmiddelen toe te dienen. Deze operaties worden uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling, en waar nodig met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Ten tweede ontwikkeld ~10% van de muizen die drager is van een genetische mutatie die de ziekte van Alzheimer opwekt een spontane epileptische aanval die acuut tot de dood leidt. De fok zal optimaal worden opgezet om de negatieve gevolgen van de mutatie te beperken. Het gebruik van anti-epileptica is niet verenigbaar met de voorgestelde dierproeven waarin nieuwe geneesmiddelen worden getest, omdat anti-epileptica tot veranderingen in de hersenen leiden en daarmee het positieve effect van een nieuw geneesmiddel zouden kunnen maskeren. Ten derde worden potentiële geneesmiddelen via verschillende routes aan de muizen toegediend, waarbij gekozen zal worden voor de route die het minst ongerief teweeg brengt en tevens leidt tot goede opname van het geneesmiddel. Ten vierde kunnen bijwerkingen van de te testen geneesmiddelen optreden; we verwachten echter dit in ongeveer de helft van de gevallen uit te sluiten op basis van eerder uitgevoerde testen op celmodellen. Ten vijfde zal voor het vaststellen van geheugencapaciteiten een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, onder andere door gebruik te maken van negatieve (angst voor bijvoorbeeld water) en positieve prikkels (beloning met voedsel).

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

Het ingeschatte ongerief door zowel de operaties als de gedragstesten is matig. Ongeveer 10% van de muizen met een Alzheimer-gerelateerde genetische mutatie krijgt een epileptische aanval die acuut tot de dood leidt, wat wordt ingeschaald als matig ongerief. Echter, omdat niet uit te sluiten is

dat een dier voorafgaand aan de fatale aanval vaker onopgemerkte aanvallen heeft, iets wat in de mens telkens geassocieerd kan zijn met onder andere hoofdpijn, schalen we het ongerief in op ernstig. Het ongerief als gevolg van bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen zal de classificatie matig niet overschrijden vanwege monitoring volgens de door de FELASA opgestelde richtlijnen. Afhankelijk van de gekozen route en duur zal het ongerief van het toedienen van geneesmiddelen licht tot matig zijn. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal het overgrote deel (90%) van de muizen in deze projectaanvraag naar verwachting matig ongerief ondergaan, een deel licht (5%) en een deel ernstig (5%).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten worden de muizen op humane wijze gedood en weefsels gebruikt voor analyses.

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.

Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen zijn de hier beschreven preklinische studies een essentiële schakel tussen studies met proefdiervrije methoden (zoals onderzoek met cellijnen) en klinische studies in mensen. Voor een effectiviteitsstudie met goed voorspellend vermogen voor de mens, in het bijzonder de effectiviteit op het gebied van neuropathologie en achteruitgang van het geheugen, is een complex biologisch systeem waarin interactie tussen de hersenen en verschillende cellen/organen plaatsvindt essentieel. Dit kan op dit moment alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.

4.2 **Vermindering**

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

Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt door de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast worden betrokkenen zo goed mogelijk getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen groepsgroottes die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd. Een belangrijke methode om het aantal muizen te verminderen is gebruik van een statistische methode (power analyse) op eerder uitgevoerde experimenten, waardoor de groepsgroottes voor nieuwe experimenten op voorhand precies goed gekozen kunnen worden.

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.

Er zal gebruik gemaakt worden van muizen omdat dit het 'laagste' modelorganisme is waarin het mogelijk is de ziekte van Alzheimer na te bootsen, in het bijzonder de neuropathologie en de achteruitgang in geheugen. Vertaling van data verkregen met muismodellen in deze projectaanvraag naar klinische studies is mogelijk vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen muis en mens.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. De gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de muizen zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden tijdens en na specifieke handelingen en toediening

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

van nieuwe geneesmiddelen om neveneffecten in een vroeg stadium op te sporen en verdere gevolgen voor het welzijn van dieren te beperken. Experimentele handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en goed getrainde betrokkenen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15-08-2016

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee