



## Niet-technische samenvatting 20199126

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van genterapie in diermodellen ter bevordering van herstel bij zenuw schade in de mens
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	virale vector, genterapie, zenuw schade, neuroregeneratie, neuroplasticiteit

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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 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>Het verlies of de beschadiging van zenuwcellen wordt door het lichaam niet of maar deels hersteld. Dit heeft tot gevolg dat het verlies van functie veelal blijvend is. We willen de stoffen identificeren die een sleutelrol spelen bij verlies en herstel van zenuwweefsel. Met deze kennis opgedaan in diermodellen willen we nieuwe manieren van behandeling van zenuw schade vinden die bruikbaar zijn voor mensen. We richten ons voornamelijk op de ontwikkeling van genterapieën.</p> <p>Bij genterapie wordt een gen ingebracht waarvan bekend is of verwacht wordt dat het een beschermende of herstellende werking heeft. Hiervoor gebruiken we een onschadelijk gemaakt virus als drager. Het bewijs dat deze ingebrachte genen kunnen bijdragen aan het herstel van zenuw schade wordt</p>
---	--

geleverd door het herstel van zenuwschade in proefdieren te volgen.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? Het onderzoek geeft inzicht in de oorzaken van het afsterven van zenuwcellen en van het ontbreken van herstel van zenuwweefsel. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen op termijn worden gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën om in de mens herstel te stimuleren na zenuw-, ruggenmerg- of hersenbeschadiging.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Naar schatting zijn ten hoogste 3920 muizen en 2600 ratten nodig.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? Er zijn twee niveaus waarop negatieve gevolgen voor het welzijn te verwachten zijn. Ten eerste, na het beschadigen van zenuwweefsel onder anesthesie zal in de meeste gevallen kortdurend matig ongerief worden ondervonden. Verder kan ten gevolge van de aangebrachte schade lokaal functieverlies optreden. Dit resulteert in licht ongerief. Het testen van het herstel van de functie resulteert in licht ongerief. In uitzonderlijke gevallen kan een complicatie optreden als gevolg van de chirurgische ingreep of als gevolg van de beschadiging. Dit ongerief zal nooit meer dan kortdurend matig zijn.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? 2600 ratten: licht ongerief 46.2% en matig ongerief 53.8%  
3920 muizen: licht ongerief 38.0% en matig ongerief 62.0%
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Dieren worden gedood onder anesthesie en hun zenuwweefsel worden uitgebreid geanalyseerd.

## 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. Zenuwschade en het herstelproces zijn complexe processen. De stoffen die daarop invloed hebben worden niet alleen aangemaakt in zenuwcellen maar ook in cellen daaromheen. Hun onderlinge interacties zijn niet in kweekschalen na te bootsen.
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Wanneer mogelijk, worden de werking van de genen en de resultaten van de therapieën eerst zonder proefdieren getest. Studies worden gefaseerd uitgevoerd, waarbij na literatuurstudie, experimenten zonder dieren en kleinschalige voorbereidende dierstudies het aantal dieren wordt bepaald dat nodig is om wetenschappelijk verantwoorde conclusies te kunnen trekken. De onschadelijk gemaakte virussen die wij

maken worden eerst getest op werkzaamheid in een klein aantal dieren voordat ze in grotere experimenten worden gebruikt.

#### 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.

Een belangrijke recente verfijning betreft een nieuw onschadelijk gemaakt virus die via de staartader kan worden toegediend. Door deze nieuwe techniek is het in bepaalde situaties niet meer nodig om het virus neurochirurgisch te injecteren. Dit voorkomt schade aan het zenuwweefsel die kan ontstaan bij injectie direct in de hersenen. We gebruiken muizen omdat er genetische veranderde lijnen zijn die dienen als neurodegeneratie modellen. Ratten zijn groter en geschikt voor de modellen waarbij een precieze zenuwbeschadiging wordt aangebracht door een chirurgische ingreep.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De operaties vinden plaats onder narcose, en de dieren ontvangen daarna pijnstilling en dagelijkse controle van het welzijn. In geval van onverwachte omstandigheden worden extra maatregelen getroffen om ongerief te voorkomen of verminderen, of wordt tot doding van de dieren overgegaan.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

04-05-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Geen