



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 2016595-BA

- 1.1 Titel van het project
- 1** Algemene gegevens
- De rol van detoxificerende eiwitten in de werkzaamheid en toxische bij-effecten van huidige en experimentele geneesmiddeltherapie

- 2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?

2 Gebruik dieren

Tabel 1. Dieren oorspronkelijk vergund onder deze licentie

| <i>Bijlage dierproeven</i> | <i>Diersoort</i> | <i>Aantal</i> | <i>Ongerief</i> |
|--|------------------|---------------|--------------------------|
| 3.4.4.1 Karakterisatie en algemene welzijnsbeoordeling van nieuw gegenereerde genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 4.180 | Licht 100% |
| 3.4.4.2 Basale fysiologische karakterisatie en validatie van nieuw gegenereerde (combinatie) genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 9.900 | Licht 90% Matig 10% |
| 3.4.4.3 Farmacokinetische en metabolisme studies van veelbelovende geneesmiddelen in de genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 14.700 | Licht 90% Matig 10% |
| 3.4.4.4 Maximaal tolereerbare dosis en weefsel-specifieke toxiciteits studies | Muis | 1.300 | Matig 90% Ernstig 10% |
| 3.4.4.5 Gebruik van gerichte farmacologische remmers om de farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van veelbelovende geneesmiddelen te optimaliseren | Muis | 2.060 | Matig 90% Ernstig 10% |

| | | | |
|---|-----|-----|--------------------------|
| 3.4.4.3 RAT: Farmacokinetische en metabolisme studies van veelbelovende geneesmiddelen in de genetisch gemodificeerde muizenstammen | Rat | 300 | Licht 90% Matig 10% |
| 3.4.4.4 RAT: Maximaal tolereerbare dosis en weefsel-specifieke toxiciteits studies | Rat | 50 | Matig 90% Ernstig 10% |
| 3.4.4.5 RAT: Gebruik van gerichte farmacologische remmers om de farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van veelbelovende geneesmiddelen te optimaliseren | Rat | 150 | Matig 90% Ernstig 10% |

Tabel 2. Dieren daadwerkelijk gebruikt onder deze licentie

| <i>Bijlage dierproeven</i> | <i>Diersoort</i> | <i>Aantal</i> | <i>Ongerief</i> |
|--|------------------|---------------|---|
| 3.4.4.1 Karakterisatie en algemene welzijnsbeoordeling van nieuw gegenereerde genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 0 | Niet van toepassing |
| 3.4.4.2 Basale fysiologische karakterisatie en validatie van nieuw gegenereerde (combinatie) genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 466 | Licht 99.1% Matig 0.64% Ernstig 0.21% |
| 3.4.4.3 Farmacokinetische en metabolisme studies van veelbelovende geneesmiddelen in de genetisch gemodificeerde muizenstammen | Muis | 2.547 | Licht 97.5% Matig 1.6% Ernstig 0.90% |
| 3.4.4.4 Maximaal tolereerbare dosis en weefsel-specifieke toxiciteits studies | Muis | 26 | Licht 19.2% Matig 81.8% Ernstig 0.00% |
| 3.4.4.5 Gebruik van gerichte farmacologische remmers om de farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van veelbelovende geneesmiddelen te optimaliseren | Muis | 692 | Licht 72.0% Matig 27.7% Ernstig 0.29% |

| | | | |
|---|-----|----|--|
| 3.4.4.3 RAT: Farmacokinetische en metabolisme studies van veelbelovende geneesmiddelen in de genetisch gemodificeerde muizenstammen | Rat | 96 | Licht 100% Matig 0.00% Ernstig 0.00% |
| 3.4.4.4 RAT: Maximaal tolereerbare dosis en weefsel-specifieke toxiciteits studies | Rat | 0 | Niet van toepassing |
| 3.4.4.5 RAT: Gebruik van gerichte farmacologische remmers om de farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van veelbelovende geneesmiddelen te optimaliseren | Rat | 0 | Niet van toepassing |

2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?

Het aantal dieren gebruikt onder deze licentie is veel lager dan oorspronkelijk verwacht (vergelijk Tabel 1 en 2), deels door later veranderde regelgeving, waardoor sommige proeven niet meer onder deze licentie uitgevoerd hoefden te worden (bijlage 3.4.4.1). De belangrijkste reden is echter dat veel minder onderzoekers dan oorspronkelijk verwacht gebruik gemaakt hebben van deze licentie. Een rol speelt ook de relatieve onervarenheid met dit soort CCD licenties op het moment dat deze aanvraag geschreven werd.

2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?

Oorspronkelijk hadden we ingeschat dat 88% van de dieren (muizen) licht, 10% matig, en 2% ernstig ongerief zou ondervinden. Het feitelijk ondervonden ongerief was voor muizen: 92.4% licht, 6.9% matig, en 0.7% ernstig. Overall hebben we dus een redelijk goede inschatting gemaakt van het ongerief, maar iets aan de voorzichtige kant.

Voor ratten hadden we ingeschat (voor de gebruikte bijlage) 90% licht ongerief, en 10% matig. Het feitelijk ondervonden ongerief was 100% licht. Ook hier hebben we dus een iets voorzichtige inschatting gemaakt van het te verwachten ongerief.

3 Opbrengsten

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

We hebben een aantal nieuwe muizenstammen gemaakt voor detoxificerende eiwitten die goed benut kunnen worden voor farmacologische en toxicologische karakterisatie van veelbelovende nieuwe geneesmiddelen. Tevens vertonen deze stammen fysiologische afwijkingen op het gebied van overgewicht, lipide- en cholesterol-metabolisme, en type 2 diabetes (suikerziekte). Momenteel proberen we te achterhalen wat hier de fysiologische basis voor is. Beter inzicht hierin kan mogelijk van belang zijn bij het beter begrijpen en behandelen van vergelijkbare aandoeningen in mensen.

Verder hebben we een groot aantal nieuwe kanker geneesmiddelen onderzocht in onze muizenstammen, en gevonden dat heel vaak de toegankelijkheid van deze geneesmiddelen in de hersenen sterk beperkt wordt door geneesmiddel export eiwitten in de hersenen. Dit kan mogelijk de effectiviteit van deze middelen tegen uitzaaiingen van tumoren in de hersenen beperken. Omdat dit soort hersen uitzaaiingen steeds vaker voorkomt, doordat de overleving van kankerpatiënten verbetert door betere therapie van tumoren buiten de hersenen, is dit een steeds belangrijker probleem. Door het tegelijkertijd toedienen van farmacologische remmers van de geneesmiddel export eiwitten kan de toegankelijkheid van deze nieuwe geneesmiddelen in de hersenen verbeterd worden. Wij gebruiken onze muismodellen, en waar noodzakelijk een rat model om deze remmings-strategie verder te onderzoeken en verbeteren.

Daarnaast gebruiken we de verkregen inzichten en muizenstammen om te kijken of we de orale beschikbaarheid van antikanker en andere geneesmiddelen kunnen verbeteren, en/of beter voorspelbaar kunnen maken. Dit kan zowel de effectiviteit als de veiligheid van deze geneesmiddelen ten goede komen. In sommige gevallen kan dit ook tot een eenvoudiger, comfortabeler en goedkopere toediening van antikanker geneesmiddelen leiden, met name door overgang van intraveneuze infusie naar orale tabletten of capsules.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Vervanging: Op dit moment wordt er, in samenwerking met de apotheek onderzoeksafdeling van ons instituut, gewerkt aan het ontwikkelen van *in silico* modellen van de verkregen farmacologische onderzoeksresultaten in onze muizenstammen. Deze worden tevens gekoppeld aan klinisch-farmacologische onderzoeksresultaten van dezelfde geneesmiddelen in patiënten. Het streven is om deze modellen te gebruiken om betere voorspellingen te doen van het gedrag van geneesmiddelen in patiënten. Als dit succesvol blijkt dan kunnen mogelijk sommige proeven in muizen vermeden worden. Omdat dit echter nog lopend werk is, is dit principe nog niet toegepast in dit project.

Vermindering: Verbeterde *in silico* modellen zoals hierboven beschreven kunnen in sommige gevallen ook gebruikt worden om proeven in muizen met kleinere groepen uit te voeren, en toch tot ongeveer even betrouwbare conclusies te komen.

Verfijning: De *in silico* modellen kunnen verder benut worden om bijvoorbeeld minder vaak bloedsamples te verzamelen tijdens een farmacologische proef in muizen (of ratten), en toch een ongeveer even

betrouwbaar beeld te krijgen van de totale blootstelling aan het geneesmiddel. Dit betekent een lagere belasting van het proefdier.

Omdat bovengenoemde methode nog in ontwikkeling is, is deze nog niet binnen dit project toegepast, maar bij verdere ontwikkeling en validatie zal deze uiteraard zeker ook toegepast worden in (een) vervolgproject(en).

Publicatie datum

5 In te vullen door CCD

16-9-2022

Andere opmerkingen

Nee