



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Identificatie en isolatie van peptiden voor passage door de bloed-hersenbarrière ten behoeve van ontwikkeling van nieuwe therapieën tegen hersenkanker
1.2 Looptijd van het project	01-08-2018 tot 31-07-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Peptiden, Bacteriofagen, bloed-hersen barrière, kankertherapie, makaken

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 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)	Kwaadaardige tumoren in de hersenen vertegenwoordigen ongeveer 3% van het aantal kankergevallen wereldwijd. Deze kankers geven echter zeer grote problemen in de patiënten en hebben echter een zeer slechte prognose. De meest algemene en dodelijke vorm van hersenkanker is het glioblastoom, met een 5-jaar overleving van slechts 4% in patiënten van middelbare leeftijd. Daarnaast zaaien ook kankers van andere organen zich regelmatig uit naar de hersenen. Op dit moment zijn de behandelmogelijkheden beperkt. Van verschillende specifieke antilichamen is aangetoond dat deze effectief kunnen zijn tegen verschillende kankers. Echter, door de bloed-hersen barrière kunnen
---	---

deze antilichamen niet de hersentumoren bereiken. Daarom zal in dit project onderzoek worden gedaan naar het ontdekken van specifieke stukjes eiwit (peptiden) die binden aan speciale structuren op de bloed-hersenbarrière en deze daarna wel kunnen passeren. Deze peptiden kunnen dan in een vervolgstudie gebonden worden aan antilichamen die op deze manier dan mogelijk wel de bloed-hersenbarrière kunnen passeren en de tumoren bereiken. In muizen is een techniek ontwikkeld waarbij zogenaamde bacteriofagen werden gebruikt die verschillende stukjes eiwit op hun oppervlak hebben. Deze methode resulteerde in de identificatie van eiwitstukjes die de bloed-hersenbarrière bij muizen kunnen passeren. De eigenschappen van de bloed-hersenbarrière van de muis en mens zijn echter beperkt vergelijkbaar. In tegenstelling tot de muis zijn de resusaap en de mens met betrekking tot de bloed-hersenbarrière heel vergelijkbaar. Daarom worden voor deze studie apen gebruikt om de latere kans op slagen bij patiënten zo groot mogelijk te maken. Apen worden hiertoe ingespoten met zogenaamde bacteriofagen die allemaal verschillende eiwitstukjes die mogelijk interessant zijn voor het doel van dit onderzoek op hun oppervlak hebben. De bacteriofagen die de juiste eiwitstukjes hebben om de bloed-hersenbarrière te kunnen passeren kunnen op deze wijze uit de hersenen geïsoleerd worden. Dit moet enkele keren herhaald worden omdat dit om heel kleine aantallen gaat en om alleen de juiste stukken te identificeren en isoleren die later gebruikt kunnen worden voor kankertherapie bij patiënten.

Geschikte kandidaten worden met speciale moleculair-biologische technieken gekoppeld aan een stukje van een humaan antilichaam (IgG). Dit product wordt in een pilotstudie vervolgens ingespoten bij apen om te onderzoeken of dit in voldoende mate de bloed-hersenbarrière passeert. Ook zal ruggenmergvloeistof verkregen via een ruggenprik worden genomen om te onderzoeken of dit een bruikbare methode is om de beste kandidaten voor verdere ontwikkeling te selecteren.

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

Het project zal resulteren in de isolatie en identificatie van specifieke eiwitstukken die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Dit project vormt de basis voor het ontwikkelen van de nieuwe, beoogde kankertherapie. Bij vervolgonderzoek van het voorgestelde project zullen deze eiwitstukken gebruikt worden om te koppelen aan antilichamen om op termijn mogelijk hersentumoren in patiënten te kunnen behandelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

17 makaken (*Macaca mulatta*; *Macaca fascicularis*)

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

Gedurende de studie zijn de dieren onder volledige narcose waarna de dieren direct worden ge-euthanaseerd. Bij selectie van een goede kandidaat zullen maximaal 5 dieren bijkomen uit narcose in hun thuishok waarna de dieren na 16-20 h onder volledige narcose worden ge-euthanaseerd.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | maximaal 12 dieren terminaal (non-recovery), maximaal 5 dieren licht |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Omdat de hersenen nodig zijn worden de dieren ge-euthanaseerd |

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. | Om te bepalen of peptiden de bloed-hersenbarrière kunnen passeren na inspuiten zijn intacte, levende dieren nodig. Er bestaan geen <i>in vitro</i> systemen om zowel de binding, transport en verrijking van de peptiden in de hersenen na systemische toediening volledig te onderzoeken. Dit kan deels met behulp van zogenaamde transcytose assays, maar er bestaan momenteel nog geen gevalideerde <i>in vitro</i> systemen voor het onderzoek naar transport van grotere stoffen door de bloed-hersenbarrière van primaten (mensen en apen). Er wordt geprobeerd nieuwe muissystemen voor dit type onderzoek op te zetten. Echter, in tegenstelling tot bij de apen, zijn deze op dit moment onvoldoende voorspellend voor de effecten in de mens. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Alle methoden en procedures voor de identificatie van de peptiden die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren via een specifiek mechanisme zijn eerst onderzocht en geselecteerd met (in zo ver mogelijk) <i>in vitro</i> selectiemethoden, zoals binding <i>in vitro</i> aan geselecteerde transportmoleculen en <i>in vivo</i> in muizenmodellen voordat de stap naar de makaken wordt gemaakt. |
| 4.3 | Verfijning
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. | <p>De studies vinden plaats in makaken. In tegenstelling tot bij andere diersoorten, vertonen de transportmechanismen over de bloed-hersenbarrière in makaken de grootste overeenkomsten met die bij de mens. Deze overeenkomst is belangrijk omdat de geselecteerde peptiden gebruikt zullen gaan worden voor het opzetten van nieuwe therapieën tegen hersenkanker bij de mens. De dieren worden gedurende de hele duur van het experiment onder narcose gehouden waardoor ongerief zo veel mogelijk wordt voorkomen.</p> <p>Als uit deze studie blijkt dat we door het verkrijgen van ruggenmergvloeistof ook kunnen voorspellen hoe goed de passage van de peptiden is door de bloed-hersenbarrière, kunnen verder studies plaatsvinden zonder dat de dieren ge-euthanaseerd hoeven te worden.</p> |

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

De dieren zijn gedurende de gehele procedure onder narcose, waarna euthanasie plaatsvindt. Gedurende de narcose wordt het welzijn van de dieren bewaakt door ervaren dierenartsen.

Dieren die intraveneus een injectie krijgen en 16-20 uur worden ge-euthanaseerd **kunnen niet gedurende de gehele periode onder narcose blijven omdat dit effect heeft op fysiologische parameters en daardoor de resultaten kan beïnvloeden**. Anders dan bijkomen uit sedatie worden geen negatieve effecten verwacht en gedurende deze tijd zullen ze geobserveerd worden door de diervverzorgers.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen