



# Formulier

## Projectvoorstel dierproeven

- Dit formulier gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit formulier hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie vindt u in de 'Toelichting op de te gebruiken formulieren voor de aanvraag van een projectvergunning' op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project?  Fundamenteel onderzoek  
 Translationeel of toegepast onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Algemene projectbeschrijving

#### 3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2.1 aangekruiste categorieën.

#### Afkortingen

- CT – Computed Tomografie, 3D scan om de (harde) anatomie van het lichaam in beeld te brengen waar gebruik wordt gemaakt van röntgenstraling
- 18F – Fluor-18, radioactieve stof met positron verval met een halfwaardetijd van 110 minuten

- FDG – Fluodeoxyglucose, een analoog van suiker dat door de cellen in het lichaam als energiebron wordt gebruikt
- MRI – Magnetic Resonance Imaging, scantechniek om de (zachte) anatomie van het lichaam in beeld te brengen met behulp van de magnetische eigenschappen van water in het lichaam
- PET – Positron Emissie Tomografie, scantechniek waarbij niet de anatomie maar moleculen in beeld worden gebracht, waarbij gebruik wordt gemaakt van het annihilatie-effect van positronen met een energie van 511keV.
- <sup>89</sup>Zr – Zirconium-89, radioactieve stof met positron verval met een halfwaardetijd van 78,4 uur.

In deze aanvraag wordt toestemming gevraagd om makaken te gebruiken om nieuwe stoffen met een radioactief label, zogenaamde tracers, te gebruiken en valideren voor het gebruik met PET (Positron Emissie Tomografie). Het uiteindelijke doel van deze tracers is om op een snelle minimaal-invasieve manier een receptor of proces in beeld te kunnen brengen. Dit kan door middel van een momentopname maar ook door het longitudinaal te vervolgen. Een PET is een vorm van een nucleair beeldvormend onderzoek dat in de kliniek voor een breed scala aan doeleinden wordt gebruikt. PET valt onder de groep van moleculaire beeldvormende modaliteiten die, anders dan CT of MRI, geen anatomie maar functie in beeld brengt. Door het inspuiten van een kleine hoeveelheid (picomolair) radioactieve stof (tracer) worden veranderingen in moleculen of stofwisseling van cellen aangetoond. In de kliniek wordt in het overgrote deel van de gevallen gebruik gemaakt van Fluor-18-Fluodeoxyglucose (18F-FDG), waarmee een veranderd glucosemetabolisme in beeld wordt gebracht. Deze tracer is breed inzetbaar maar heeft ook een nadeel, de specificiteit is niet heel hoog. Ook normale processen in het lichaam kunnen veel glucose gebruiken waardoor de differentiatie tussen benigne en maligne lastig vast te stellen is. Onder andere daarom worden er met regelmaat nieuwe tracers gesynthetiseerd die mogelijk specifiekere zijn.

Voordat een PET tracer echter toegepast kan worden voor humaan gebruik, dient een grondige evaluatie van de stof plaats te vinden in proefdieren. In de eerste plaats in kleine proefdieren, zoals een muis en rat, om te kunnen bepalen hoe de potentiële PET tracer zich over het lichaam van het proefdier verdeelt en of, wanneer noodzakelijk, het over de bloed-hersen barrière komt. Wanneer de eerste validatie in kleine proefdieren is gedaan, dient de validatie vervolgens plaats te vinden in een proefdier dat biologisch dicht bij de mens staat. Dit is noodzakelijk omdat voor een goede PET tracer er een aantal dingen belangrijk zijn; hoe beter de specificiteit van de receptor waartegen de PET tracer is gemaakt hoe beter de diagnostische, prognostische en therapeutische waarde van de tracer is. Daarnaast is het belangrijk dat de receptor zelf ook waarde heeft als biomarker. De grootste kans om dit zo goed mogelijk in beeld te brengen is met een dier dat zo gelijk mogelijk is aan de mens, om op deze manier de translationele waarde van dit onderzoek te borgen. Niet-humane primaten worden in onderzoek juist ingezet vanwege deze reden, de biologie, anatomie en fysiologie en daarmee vele receptoren in het lichaam zijn voor een groot deel vergelijkbaar aan de mens terwijl dit bij andere diersoorten vaak afwijkend of geheel afwezig is.

Naast het gebruik voor diagnostiek kan een PET ook gebruikt worden voor geneesmiddelenonderzoek voor een breed spectra aan afwijkingen zoals bijvoorbeeld, maar niet enkel, de ziekte van Parkinson, ziekte van Alzheimer, reumatoïde artritis, malaria en tuberculose. Over het algemeen werkt een geneesmiddel tegen een specifieke stof in het lichaam. Wanneer je aan het geneesmiddel een radioactieve label koppelt kun je, met PET, zien of iemand deze specifieke stof heeft in zijn/haar lichaam en hoe deze dan over het lichaam is verdeeld, wat is de bezettingsgraad van de receptor binnen het lichaam of een specifiek doelgebied. Op deze manier kan bepaald worden of het van meerwaarde is dat iemand dat geneesmiddel krijgt en zo ja wat de optimale dosis is. Een optimale dosis wil in dit geval zeggen: een maximaal effect met zo min mogelijk nevenwerkingen of toxicologische effecten. Voor een veilige toepassing van geneesmiddelen zijn dit zeer belangrijke factoren en in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn dit de eerste gegevens, die voor een potentieel geneesmiddel in de mens worden bepaald. Deze gegevens zijn van essentiële belang voor een eventuele klinische translatie. Bovendien kan door meten van de receptorbezettingsgraad met PET, de relatie tussen receptorbezetting en klinische response onderzocht worden, de mogelijke therapeutische waarde. Dit type onderzoek is daarmee van groot belang voor het ontrafelen van de werking van geneesmiddelen. De mogelijkheid om een receptor *in vivo* te visualiseren op een minimaal invasieve manier mbv PET, draagt daarom bij aan enerzijds een verder begrip van de rol van de te testen stof en

daarmee zijn receptor in (patho)fysiologie en anderzijds de ontwikkeling van stoffen, liganden, die dit receptorsubtype kunnen beïnvloeden.

### 3.2 Doel

3.2.1 Beschrijf het directe en het uiteindelijke doel van het project. Beschrijf de bijdrage van het behalen van het directe doel aan het uiteindelijke doel.

- Indien het directe doel bestaat uit verschillende subdoelstellingen, benoem deze dan hier.

In deze aanvraag wordt toestemming gevraagd om makaken te gebruiken om nieuwe radioactieve tracers te onderzoeken en te valideren voor gebruik in PET. Het uiteindelijke doel is om deze tracers humaan toe te passen. In dit project willen we de rol van deze tracers in het diagnosticeren en visualiseren van aandoeningen bij de mens vaststellen. Daarnaast willen we de bezettingsgraad van de receptor waartegen de tracer gericht is in beeld brengen. Op deze manier willen we een optimale scantechniek en dosis vaststellen, waarbij de 'target-to-background'-ratio zo hoog mogelijk is en de nevenwerkingen zo laag mogelijk zijn.

3.2.2 Hoe wordt de haalbaarheid van het directe doel gewaarborgd?

De haalbaarheid van het doel wordt gewaarborgd door de gezamenlijke kennis en ervaring van de instituten die aan dit onderzoek bijdragen. Het instituut dat de tracer ontwikkelt en maakt heeft jarenlang ervaring met de ontwikkeling en validatie van tracers voor klinische doeleinden. Ons eigen instituut heeft de benodigde faciliteiten, vergunningen en expertise om PET-CTs uit te voeren onder verschillende biologische veiligheidscondities.

3.2.3 Is voor de uitvoering van dit project andere wet- en regelgeving van toepassing die een invloed zou kunnen hebben op het welzijn van de dieren en/of de haalbaarheid van het directe doel?

X Nee

Ja > Geef aan welke wet- en regelgeving van toepassing is en beschrijf de effecten daarvan op het welzijn van de dieren en de haalbaarheid van het project.

### 3.3 Belang

3.3.1 Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelen.

Bij de translatie van onderzoek naar kliniek is de heterogeniteit van de mens in veel gevallen een struikelblok. Snelle en correcte *in vivo* visualisering van specifieke receptoren en hun verspreiding over het lichaam of een specifiek doelgebied is een belangrijke stap om de kans op een succesvolle translatie te vergroten. Met PET kunnen deze receptoren, *in vivo* worden onderzocht, mits er een geschikte en gevalideerde PET tracer is. Het is dus zowel in het belang van de wetenschap; om meer inzicht in de receptorbezetting en therapeutische waarde te verkrijgen als maatschappelijk van belang voor betere diagnostiek en mogelijke translatie van geneesmiddelen naar de kliniek. Daarnaast heeft het vinden van de therapeutische waarde belang voor de optimalisatie van zowel de scan als de dosis; op die manier kan er zo'n groot mogelijk effect worden bereikt met zo min mogelijk neveneffecten.

3.3.2 Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden wat hun belang is.

De belanghebbenden voor de ontwikkeling en validatie van een nieuwe PET tracer zijn op de eerste plaats de patiënten. Patiënten hebben er voordeel bij wanneer er meer gespecificeerde diagnostische mogelijkheden zijn of nieuwe behandelingen. Dit zorgt aan de ene kant voor een verhoging van de kwaliteit van leven van de patiënten en verlaging van de druk op de zorg wanneer er sneller diagnoses kunnen worden gesteld en daarmee ook een verlaging van de zorgkosten. Daarnaast zijn de dieren die in dit protocol gebruikt worden ook een belanghebbende groep aangezien ze hierdoor ongerief ondervinden. Het is daarmee ook van groot belang dat het aantal dieren dat gebruikt wordt zo laag mogelijk is zonder daarbij tekort te doen aan de wetenschappelijke doelen binnen dit project.

### 3.4 Strategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project. Besteed aandacht aan de eventuele fasering in de uitvoering en de samenhang. Vermeld eventuele mijlpalen, keuzemomenten en beslisriteria.

Voor de validatie van een PET tracer, zal deze tracer ingespoten worden in het lichaam van een makaak waarna één of meerdere PETs gemaakt zullen worden. Tijdens deze PETs kan er mogelijk bloed worden afgenomen om naast de visualisatie van de tracer in de makaak ook de farmacokinetiek in bloed te bepalen. Mogelijk is het noodzakelijk om de tracer meerdere keren in te spuiten om een proces longitudinaal te vervolgen. De totale lengte van de experimenten zal afhangen van het proces dat vervolgd gaat worden. Voor bijvoorbeeld tuberculose kan dit oplopen tot meer dan een half jaar waarbij dan maximaal 10 injecties zullen worden gegeven. De experimenten zullen geen lethaal karakter hebben.

Voor de validatie van een PET tracer zullen er minimaal 2 verschillende doseringen getest worden, deze doseringen zullen gebaseerd zijn op doseringen die gebruikt worden voor vergelijkbare stoffen en als er al toxicologische studies zijn gedaan, onder de maximale dosis liggen die daarvoor gebruikt is zonder dat er problemen zijn opgetreden.

3.4.2 Onderbouw de gekozen strategie.

Vanwege zowel de radioactiviteit als de capaciteit van de PET-CT zullen niet alle dieren binnen één experiment op één moment geïnjecteerd kunnen worden. Omdat er tijdens de experimenten meerdere groepen naast elkaar getest worden zullen we de dieren uit verschillende groepen over de verschillende injectiemomenten verdelen. Op deze manier kunnen we anticiperen op de resultaten; wanneer we bij 2 van de 3 dieren niets zien op de PET-CTs, of wanneer er neveneffecten optreden, dan zal het 3<sup>e</sup> dier uit de groep niet meer gebruikt worden.

Wanneer bloed afgenomen wordt tijdens het experiment dan zal de hoeveelheid bloed die afgenomen wordt niet meer zijn dan 0.7% van het lichaamsgewicht per bloeding en 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken.

Wanneer er na één injectie meerdere scans worden gemaakt, zal de laatste scan maximaal 3 halfwaardetijden na de injectie worden gemaakt.

Wanneer er binnen één experiment meerdere injecties met tracer plaats zullen vinden dan zal er tussen de 2 injecties altijd een tijd zitten die minimaal overeenkomt met 10 halfwaardetijden van de radioactieve stof die gebruikt wordt. Voor bijvoorbeeld Fluor-18 komt dit dan neer op 20 uur, voor Zr-89 op 4 weken.

3.4.3 Benoem de type dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Titel bijlage Beschrijving dierproef
1	Validatie van nieuwe PET tracers in makaken
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	