

NON-TECHNICAL PROJECT SUMMARY

Country	NL
Language	nl
EU submission	ja [1]
Title of the project	Bepaling van het verloop van de concentratie van nieuw ontwikkelde transport eiwitten voor passage door de bloed-hersens barrière in hersenen en bloed
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	60 (in months)
Keywords	
Keyword 1	niet-humane primate
Keyword 2	brain cancer
Keyword 3	antibody
Keyword 4	pharmacokinetics
Keyword 5	

Purpose(s) of the project

Omzettinggericht en toegepast onderzoek: Kanker bij de mens [PT21]

Objectives and predicted benefits of the project

Objectives of the project

De bloed-hersens barrière verhindert het ongecontroleerd passeren van stoffen, zoals eiwitten, vanuit het bloed naar de hersenen. Hierdoor kunnen veel van de huidige medicijnen, zoals antikanker medicijnen, echter ook moeilijk in de hersenen komen en bijvoorbeeld kankercellen doden. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar nieuwe middelen die er wel voor kunnen zorgen dat medicijnen in de hersenen kunnen komen. Nieuwe mogelijkheden zijn bijvoorbeeld de ontwikkeling van zgn. transporteiwitten, kleine eiwitten die andere stoffen over de bloed-hersensbarrière kunnen transporteren. Een veelbelovend transporteiwit hiervoor is recent gevonden in studies in Java apen binnen het instituut van de aanvrager samen met externe partners. Doel van ons onderzoek is het bepalen van het verloop in de hersenen en het bloed van de concentratie van dit nieuwe transporteiwit, de zgn. farmacokinetiek (PK). Het is belangrijk dat dit bekend is om het meest optimale doserings-schema te kunnen bepalen voor verdere ontwikkeling van dit eiwit. Het project heeft als doel de eigenschappen van dit transporteiwit in het bloed en de hersenen te bepalen. Om dit goed te kunnen bepalen zal ook een eiwit dat niet eenvoudig de bloedhersen barrière kan passeren worden gebruikt als controle. Gebaseerd op deze resultaten kan verder bepaald worden of en hoe dit transporteiwit verder ontwikkelt zal worden om in de toekomst mogelijk gebruikt te worden om medicijnen makkelijker in de hersenen te krijgen en zo ernstige hersenaandoeningen zoals hersenkanker beter te kunnen behandelen.

Potential benefits likely to derive from this project

Dit project richt zich met name op het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden om op termijn mogelijk hersenaandoeningen, zoals hersenkanker, beter te kunnen behandelen. Door de bloed-hersensbarrière zijn hersenaandoeningen vaak lastig te behandelen en aandoeningen als hersenkanker geven zeer grote problemen in de patiënten en hebben een slechte prognose. Het ontwikkelen van nieuwe stoffen die wel de bloed-hersens barrière kunnen passeren kunnen mogelijk nieuwe behandelingsmethoden ontwikkeld worden. Het transporteiwit wat onderzocht wordt in deze studie kan nieuwe mogelijkheden openen voor de behandeling van hersenaandoeningen. Alhoewel in eerste instantie het (vervolg)onderzoek zich zal richten op hersenkanker kan dit eiwit mogelijk ook gebruikt als een universele shuttle voor het afleveren in de hersenen van veel nuttige stoffen voor de behandeling van verschillende andere hersenaandoeningen.

Predicted Harms

In what procedures will the animals typically be used

De dieren krijgen een 1 of 2 keer een toediening van het te onderzoeken transporteiwit of het controle eiwit via de bloedbaan ingespoten. Voor de studie in bloed wordt vervolgens van de dieren op een aantal

tijdstippen bloed afgenomen om het verloop van de concentratie van deze eiwitten in het bloed te bepalen. Deze dieren worden niet gedood en zijn eventueel beschikbaar voor andere studies (hergebruik). Voor de studie waarbij onderzocht wordt hoeveel in de hersenen komt en wat het verloop daarvan krijgen de dieren 1 x een toediening via de bloedbaan. Op verschillende tijdstippen zullen enkele dieren gedood worden om het verloop van de concentratie van de eiwitten in de hersenen (en dus de bloed-hersensbarrière gepasseerd zijn) te bepalen. Andere methoden, zoals microdialyse, kunnen hiervoor niet toegepast worden in apen. De resultaten die hierbij verkregen worden, worden gebruikt om de optimale toedieningstijdstippen van de eiwitten in eventuele vervolgstudies vast te stellen.

Expected impacts/adverse effects on the animals

De dieren zullen ongerief ondervinden door de toediening van de eiwitten en voor de PK bloed studie door het herhaaldelijk bloeden en door de verdoving die nodig is voor deze handelingen. Er zijn geen nadelige effecten van de toegediende eiwitten te verwachten. Maximaal 12 dieren zullen gedood worden voor het bepalen van de concentratie van deze eiwitten in de hersenen.

Expected Harms

Expected Harms species	Estimated numbers per severity			
	Non-recovery	mild	moderate	severe
Java apen (Macaca fascicularis) [A20]			28	

Fate of animals kept alive

Fate of animals kept alive species	Estimated numbers of animals to be reused, to be returned to habitat/husbandry system or to be rehomed		
	reused	returned	rehomed
Java apen (Macaca fascicularis) [A20]	16		

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

De dieren die gebruikt worden in de PK studie in het bloed blijven in leven na de studie. Deze dieren kunnen hergebruikt worden (max n=16). De dieren waarbij de PK in het brein onderzocht zullen worden worden gedood omdat de hersenen nodig zijn voor deze bepalingen (max. n=12).

Application of the Three Rs

1. Replacement

Om te onderzoeken of eiwitten de bloed-hersens barrière kunnen passeren na toediening en het verloop hiervan te bepalen zijn intacte, levende dieren nodig. Er bestaan nog geen gevalideerde, volledige in vitro systemen om zowel de binding en transport als verloop van de concentratie in bloed en hersenen te onderzoeken. Muizen of ratten kunnen niet gebruikt worden voor het vaststellen omdat de receptoren op de bloed-hersensbarrière die verantwoordelijk zijn voor het doorsluizen van het transporteiwit zeer verschillend zijn tussen mens en knaagdier. Tussen mens en Java aap bestaan op dit gebied wel grote overeenkomsten

2. Reduction

Het minimale aantal dieren dat noodzakelijk is om een betrouwbare uitkomst te krijgen zal gebruikt worden. In deze studies gaat dat om een beperkt aantal dieren per groep. Dit is gebaseerd op eerdere studies die hierbij goede resultaten hebben laten zien. Daarnaast wordt een stapsgewijze benadering gevolgd, waarbij een prioritering gevolgd wordt in concentraties waardoor mogelijk niet alle stappen uitgevoerd hoeven te worden. De aangevraagde aantallen zijn maximale aantallen voor het geval alle stappen uitgevoerd moeten worden. Het werkelijk aantal ingezette dieren dat wordt ingezet ligt daarom mogelijk lager.

3. Refinement

De handelingen aan de dieren zullen plaatsvinden onder sedatie. Daarnaast zullen de dieren zoveel mogelijk getraind worden met Positieve Reinforcement Training om zo veel mogelijk vrijwillig mee te werken bij de handelingen. De dieren worden ook in deze studies sociaal gehuisvest en voorzien van voldoende niet-voedsel verrijking (zoals kong toys, spiegels, ballen etc.) en voedselverrijking. Via camera's worden dieren 24 h per dag gemonitord op gedrag en kan er snel ingegrepen worden mocht dat onverwacht nodig zijn. De ingreep hangt af van de situatie en wordt gedaan in overleg met de dierenartsen en de gedragsspecialist. Het

bepalen van concentraties van de te onderzoeken eiwitten in de hersenen is technisch lastig. Dit kan niet met beeldvormende technieken en de in knaagdieren soms gebruikte microdialyse techniek is zeer belastend en praktisch gezien niet mogelijk in apen. Voor het bepalen van de concentratie en verdeling in de hersenen van de onderzochte eiwitten worden de dieren daarom gedood. Dit is voor de dieren de minst belastende methode.

Explain the choice of species and the related life stages

Er zijn belangrijke verschillen tussen de mens en knaagdieren als rat en muis met betrekking tot de de binding van de te onderzoeken eiwitten aan de specifieke structuur op de bloed-hersen barrière (de receptor) en het transport naar de hersenen. Van diersoorten anders dan knaagdieren is niet bekend of de structuur er hetzelfde uit ziet en zich hetzelfde gedraagt als in de mens. Alle eerder uitgevoerde onderzoeken in apen zouden dan herhaald moeten worden in deze diersoort met een onzekere uitkomst en gebruik van onnodig meer dieren. Het profiel van deze structuur in de mens en Java apen is echter grotendeels identiek. Alle eerdere studies met deze eiwitten hebben daarom plaatsgevonden in Java apen of in de sterk verwante resus apen. Deze studie is een vervolg op een eerdere studie in Java apen waarbij dit veelbelovend transporteiwit is gevonden. Daarom worden in deze studie Java-apen gebruikt.

Project selected for Retrospective Assessment

Project selected for RA

Deadline for RA

Reasons for retrospective assessment

Contains severe procedures

Use non-human primates

Other reason

Explanation of the other reason for retrospective assessment

Additional fields

National field 1

National field 2

National field 3

National field 4

National field 5

Project start date

Project end date

Project approval date

ICD code 1

ICD code 2

ICD code 3

Link to previous NTS version

Outside the EC system