



Niet-technische samenvatting 2017842

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Zenuwprikkeling als therapie tegen chronisch darmontsteking ziekten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Zenuwstelsel, immuunsysteem, ontstekingsziekten, nervus vagus, sympathicus

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" 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)	<p>Het is al decennia lang bekend dat er nauw verband bestaat tussen het zenuwstelsel en het afweersysteem. In recente studies is vooruitgang geboekt in het gebruiken van deze samenhang voor de behandeling van chronische ontstekingsziekten. Het basisidee is het prikkelen van een zenuwbundel om het ontstekingsproces in chronische ontstekingsziekten te remmen. Gebleken is dat het zenuwstelsel een sterkere invloed heeft op ontstekingsprocessen dan eerder werd aangenomen.</p> <p>De wetenschappelijke vraagstelling is of het elektrisch prikkelen van zenuwen een aantrekkelijke behandeling is bij chronische aandoeningen als reumatoïde artritis of colitis (aanduiding voor de ziekte van Crohn en colitis Ulcerosa). Uit recente studies bij patiënten is gebleken dat prikkeling van de grootste zenuw van ons lichaam, de nervus vagus, ontstekingen kan</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

remmen. Dat leidt tot een afname van klachten. De effecten waren meetbaar maar niet heel sterk. Toch zijn patiënten blij met deze therapie omdat er geen medicijnen nodig zijn.

De prikkeling die wordt gebruikt, is niet specifiek gericht op het ontstoken gebied en het is onbekend hoe zenuwen ontsteking remmen. We verwachten dat zenuwprikkeling effectiever kan zijn als de zenuwen van het ontstoken orgaan worden aangepakt. De behandeling moet dan zo worden aangepast dat de ontstekingscellen geremd worden. Dit willen we in dierenexperimenten aantonen.

In oudere studies werd voornamelijk de grote hersenzenuw, de nervus vagus, geprikkeld. Nu weten we uit recent onderzoek, dat het prikkelen van andersoortige zenuwen, de sympathische zenuwen, veel effectiever zal zijn. Deze zenuwen sturen veel organen aan die betrokken zijn bij de afweer van het lichaam.

In dit project willen we bewijzen dat er samenwerking is tussen zenuwen die de darm en de afweerorganen prikkelen. Als we dan die zenuwen gaan prikkelen willen we kijken of dit de ziekteverschijnselen bij colitis en artritis in proefdieren vermindert. Daarbij willen we het elektrische signaal op de zenuwbundel zo goed mogelijk inregelen om een zo groot mogelijk effect op de afweer te hebben.

Nadat de werkzaamheid van onze implanteerbare elektroden in ratten en muizen zal zijn aangetoond, zullen we dezelfde manier van zenuwprikkeling ook in de mens toepassen. Het gebruik bij patiënten van dit innovatieve principe is binnen handbereik, want implanteerbare apparaten voor de behandeling van chronische ziekten zijn reeds goedgekeurd in Amerika.

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

We verwachten in dit project vast te stellen welke elektrische signalen we moeten geven om ontstekingen te remmen, en welke zenuwbanen we moeten prikkelen. We verwachten dat dit onderzoek ons meer inzicht zal geven in de werkingsmechanismen van zenuwprikkeling. Hierdoor zullen we in staat zijn zulke elektroden te kunnen inzetten voor patiënten met een chronische ontstekingsziekte.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten: 1850 voor onderzoek naar darmontsteking,
Muizen: 2770 voor onderzoek naar darmontsteking,

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

Darmontsteking. Een deel van de ratten (35%) en het merendeel (85%) van de muizen zullen te lijden hebben van ontsteking van de dikke darm. Hierbij ontstaan diarree, bloedverlies, en gewichtsverlies (of minder gewichtstoename).

In geen van bovengenoemde modellen wordt verwacht dat het ongerief dusdanig groot is dat dieren door het experiment dood gaan.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

In het onderzoek naar darmontsteking, wordt het ongerief wordt voor een deel (ongeveer 85 procent) van de dieren ingeschat als "matig", aangezien het een langdurige ontsteking betreft. De andere 15% van de dieren zal licht of geen ongerief ondervinden, aangezien deze zijn ingedeeld in controle groepen.

Het kan zijn dat de zenuwprikkeling zeer effectief is en het matig ongerief minder maakt, anderzijds worden ook denervatie experimenten uitgevoerd waarbij de ziekte ernstiger kan worden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood, waarna de weefsels worden uitgenomen voor onderzoek.



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.

Het project richt zich op de ingewikkelde samenhang tussen het zenuwstelsel en het afweersysteem van het lichaam. Helaas kan zo'n vraagstelling alleen in een levend dier worden beantwoord, al zullen we vervolgvragen over het mechanisme van waarom zenuwstimulatie ontsteking verminderd, waar mogelijk, ook in geïsoleerde cellen van mens en dier kunnen uitvoeren.

Dus voordat we zenuwstimulatie in mensen kunnen toepassen, is onderzoek in dieren noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

We beperken het aantal dieren in het experiment op basis van eerdere studies, die aangeven in hoeveel dieren een verbetering meetbaar moet zijn om een duidelijk effect aan te tonen.

Verder kiezen we voor een gefaseerde aanpak van de experimenten; we testen eerst de optimale interventiemethode in ratten, testen die in modellen voor darmontsteking. Zo voorkomen we dat optimalisatie nodig is in de modellen met veel ongerief en verminderen we dus het aantal dieren in die proeven.

Daarnaast optimaliseren we de stimulus in ratten modellen voor darmontsteking, zodat we die later kunnen toepassen in modellen voor darmontsteking in muis, ervan uitgaande dat bij rat en muis dezelfde zenuwstimulatie zal kunnen worden gegeven.

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.

In dit project kiezen we voor modellen van darmontsteking, omdat eerder wetenschappelijk onderzoek, en klinische testen, hebben aangetoond dat in deze ziekten zenuwstimulatie werkzaam kan zijn. De modellen voor darmontsteking zijn gekozen omdat deze modellen (rat en muis) een goed beeld geven van de manier waarom zenuwstimulatie de ontsteking remt. In de strategische opzet van de experimenten kiezen we ervoor om eerst de electrode plaatsing en de puls sterkte in ratten te optimaliseren, aangezien dit moet worden geoptimaliseerd in een anatomisch groter dier dan de muis. De zenuwbundels zijn uiteraard erg klein en vereisen een goede chirurgische techniek.

Echter het model voor darmontstekingen in ratten lijkt in sommige aspecten wat minder op dat van darmontstekingen in de mens, in vergelijking met modellen in muizen waarin de betrokken celtypen bijvoorbeeld beter uitgezocht kunnen worden. Ook is er bij muizen een betere beschikbaarheid van genetisch gemodificeerde muizenstammen waarbij specifieke processen beter kunnen worden bestudeerd. Daarom is er gekozen na optimalisatie de zenuwprikkeling in rat, deze in muis modellen te testen, waarin specifieke aspecten van darmontsteking in de mens beter kan worden nagebootst.

Dus om tot verfijning te komen kiezen we voor een opzet van de proeven waarbij we eerst in een rat de elektroden implanteren, en controleren welke elektrische prikkel het beste werkt. Vervolgens gaan we in darmontsteking modellen bij muizen het werkingsmechanisme verder bestuderen. Aangezien de rat groter is, vergemakkelijkt dat de implantatie en de bepaling van de juiste prikkelsterkte. Zo kunnen we sneller tot een goede

prikkel komen die ontsteking-remmend is.

Een ander belangrijk aspect van verfijning is dat we eerst de optimale werkzaamheid van het type zenuwprickeling in een ratten model voor darmontsteking aantonen, alvorens we naar muis modellen van darmontsteking gaan. Zo kennen we de optimale stimulus en chirurgische technieken beter en zullen de experimenten beter verlopen in dit model.

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

Uiteraard zal pijnstilling worden toegepast waar mogelijk. We zorgen ervoor dat de ratten en muizen sociaal kunnen worden gehuisvest, omdat we de elektroden koppelen op de kop maar deze koppeling goed afschermen, zodat de ratten er niet aan kunnen komen.

Milieu-effecten als de microbiële omgeving (aanwezige bacteriën) worden in kaart gebracht en er wordt zoveel mogelijk voorkomen dat de ratten en muizen in experiment blootstaan aan ongecontroleerde microben door ze te huisvesten in zogenaamde IVC kooien. Daardoor zijn de experimenten beter gecontroleerd en beter te herhalen. Als gevolg daarvan zijn er minder experimenten nodig om een werkzaamheid van de interventie aan te tonen

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

19 april 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee