



Niet-technische samenvatting 20171414

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Evaluatie en validatie van nieuwe tracers voor positron emissie tomografie (PET) teneinde afweer cellen in de hersenen in beeld te brengen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	PET, multiple sclerose, hersenontstekingsreactie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> X 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)	Multiple Sclerose (MS) wordt gekenmerkt door ontstekingen in de hersenen en microglia (de afweercellen van het brein) spelen hierin een belangrijke rol. Microglia kunnen de ontsteking remmen en zenuwcellen beschermen (de zogenaamde M2 status), maar ook de ontsteking stimuleren en zenuwcellen beschadigen (de zogenaamde M1 status). Dit is bekend van studies in cellen, maar het is onbekend hoe dit in proefdieren of de mens verloopt. Dit komt omdat er geen goede technieken zijn om de M1 van de M2 status te onderscheiden, terwijl dit enorm belangrijke informatie is voor patiënten en onderzoekers die nieuwe geneesmiddelen ontwikkelen tegen MS en ook het ziekteverloop te voorspellen. Met behulp van positron emissie tomografie (PET), een beeldvormende techniek waarbij een radioactieve stof (een tracer) wordt toegediend aan een patiënt, zou dit wel kunnen. Dit project heeft als doel om specifieke tracers, gericht tegen microglia in M1 of in M2 status, te testen in een rattenmodel waarin de ziekteprocessen die ook plaatsvinden in
---	---

de hersenen van patiënten met MS worden nagebootst. We zullen ook onderzoeken of bepaalde geneesmiddelen de microglia in de M2 status kunnen brengen. Dat kunnen we dan in de proefdieren meten met de nieuwe PET tracers.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Tot nu toe is er geen mogelijkheid om de M1 of M2 status van microglia in de hersenen van mensen te meten. Met behulp van nieuwe PET tracers, specifiek gericht tegen M1 of M2 microglia, kunnen we de status van de microglia in proefdieren meten. Dit zal ertoe leiden dat meer kennis van de status van de microglia verkregen zal worden en hoe die betrokken zijn bij het ziekte verloop, dat zal helpen bij ontwikkeling van nieuwe therapieën tegen MS. MS is een ernstige ziekte die vaak jonge mensen (20-40 jaar) in de kracht van hun leven overkomt en jarenlang kan duren. De patiënten hebben geen uitzicht op verbetering of genezing van hun ziekte en huidige therapieën kunnen slechts de ziekte afremmen en symptomen deels bestrijden. Voor patiënten in de progressieve fase van MS is er geen geschikte behandeling. De ziekte is ook voor de directe omgeving van de patiënten zeer belastend. Zorgkosten betekenen voor de maatschappij een belangrijke belasting. Momenteel zijn er ruim 17.000 patiënten in Nederland an ca 2,5 miljoen wereldwijd (bron: stichting MS research, www.msonderzoek.nl).
Ons onderzoek zal leiden tot nieuwe diagnostische criteria om de inflammatoire status van microglia te kunnen meten in de patiënt zelf om daarmee het proces van zenuwcel schade beter te kunnen begrijpen en het effect van therapie voor het eerst zichtbaar te maken.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Wij willen gebruik maken van ratten. Het maximale aantal benodigde dieren is 2242.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Er zijn een aantal belastende ingrepen waarbij het dier ongerief kan ondervinden. Een daarvan is het injecteren van een stof in een proefdier waardoor het proefdier het ziekteproces van MS nabootst. Ook het onder narcose brengen en het scannen van de dieren met behulp van een PET scanner brengt ongerief met zich mee.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het maximale ongerief waar de dieren aan bloot worden gesteld is ernstig, maar dit zal niet bij alle dieren gebeuren. Alleen de dieren die de ziekteverschijnselen in ernstige mate zullen vertonen, ca 70% van de dieren zal maximaal ernstig ongerief ondervinden, de andere 30% zal maximaal matig ongerief ondervinden.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van het experiment zullen de dieren worden gedood omdat hun weefsel wordt gebruikt voor analyse.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije
- We hebben de complexe structuur van de hersenen nodig om de ziekteverschijnselen van MS goed na te kunnen bootsen. Evaluatie van PET tracers is alleen maar mogelijk in dieren, omdat het lot van de tracer in het lichaam van cruciaal belang is om de effectiviteit en de specificiteit van de tracer te kunnen beoordelen. Experimenten b.v. in gekweekte cellen zijn

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

niet voldoende en er zijn geen proefdiervrije alternatieven.

4.2 **Vermindering**

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

Wij hebben veel ervaring met onderzoek van nieuwe tracers voor PET in proefdieren en dit zal er toe leiden dat er met het minimale aantal dieren een maximaal betrouwbaar resultaat kan worden geboekt, en de spreiding tussen de resultaten zo min mogelijk wordt. Tevens zullen we dezelfde dieren een aantal malen scannen, waardoor we maximale gegevens kunnen krijgen met het minimale aantal dieren.

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.

We gebruiken het EAE diermodel omdat dit model het beste de klinische verschijnselen van MS nabootst. Dit model kan in ratten of muizen uitgevoerd worden. We gebruiken ratten omdat de hersenen van de rat groter zijn dan die van de muis waardoor we de hersengebieden in de PET beelden beter kunnen onderscheiden.

Immunohistochemische analyses maken aannemelijk dat de EAE ratten geschikt zijn voor deze studie met PET imaging.

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

De mensen die de dierproeven zullen uitvoeren hebben veel heel ervaring waardoor de stress en het ongerief van de dieren zo min mogelijk is.

De toediening van de stof die MS nabootst wordt gedaan door een ervaren laborant, waarna het dier goed in de gaten zal worden gehouden om onnodig lijden te voorkomen.

Er zijn humane eindpunten gedefinieerd om bij dieren onnodig ongerief te identificeren gedurende de experimenten. We verwachten dat dit bij minder 5% van de dieren van toepassing zal zijn.

Ook het PET scannen en de bijbehorende anesthesie zal worden uitgevoerd door ervaren personeel om onnodig ongerief te voorkomen en te zorgen dat van elk dier de maximaal haalbare gegevens kunnen worden verzameld.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 augustus 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee