



Niet-technische samenvatting 20185847

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar medicijnen die de afbraak van zenuwcellen in Multiple Sclerose remmen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Multiple Sclerose, ontsteking, zenuwcellen, neurodegeneratie

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)	Multiple Sclerose (MS) is een ongeneeslijke ziekte waarbij ontstekingscellen de bescherm- en isolatielaag rondom de zenuwen in de hersenen en ruggenmerg beschadigen. Hierdoor kunnen onder andere problemen ontstaan met lopen, voelen en zien. De oorzaak van MS is onbekend, maar we weten inmiddels wel dat de afbraak en sterfte van zenuwcellen, ook wel neurodegeneratie genoemd, de toenemende mate van invaliditeit die optreedt in patiënten met langdurige MS veroorzaakt. Helaas is er nog weinig bekend over welke ziekteprocessen betrokken zijn bij het afsterven van zenuwcellen, waardoor er nog weinig medicijnen op de markt zijn die effectief de progressie van de ziekte remmen. Hiertoe moeten we eerst meer inzicht verkrijgen in de ziekteprocessen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak en sterfte van zenuwcellen in patiënten met MS. Deze kennis is van
---	---

essentieel belang om met behulp van nieuwe medicijnen de processen die verantwoordelijk zijn voor de zenuwafbraak te remmen en zodoende het ziekteproces te stoppen. Het **hoofddoel** van dit project is om meer inzicht te krijgen in welke ontstekingsprocessen een rol spelen in de beschadiging en sterfte van zenuwcellen en deze kennis vervolgens te gebruiken om met behulp van (nieuwe) medicatie het voortschrijdende ziekteproces te remmen.

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

Dit onderzoek is van groot maatschappelijk belang omdat MS bij ongeveer 1 op de 1000 inwoners voorkomt. Nederland telt dus ongeveer 17.000 mensen met MS. De ziekte komt tweeënhalve keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. MS treft vooral jonge mensen tussen 20 en 50 jaar; in 90% van de gevallen begint de ziekte tussen het 15e en 50e levensjaar. Er zijn diverse vormen van MS waarbij relapsing-remitting MS de meest voorkomende vorm is (ongeveer 75%). Deze vorm wordt gekenmerkt door ontstekingsaanvallen (relapses) die worden afgewisseld met perioden van herstel (remissie). Ondanks het feit dat er voor deze vorm van MS geneesmiddelen beschikbaar zijn die aangrijpen op het immuunsysteem voorkomen ze niet dat patiënten uiteindelijk in de progressieve fase van de ziekte belanden. Ongeveer 25% van de MS patiënten laat al vanaf de diagnose een progressief verloop van de ziekte zien. Voor MS patiënten met een progressief ziektebeeld zijn er nauwelijks geneesmiddelen beschikbaar. Onderzoek heeft laten zien dat de progressieve fase van MS gekenmerkt wordt door het verlies van zenuwcellen (ook wel neurodegeneratie genoemd). Welke ziekteprocessen betrokken zijn in de progressieve fase van MS is een van de belangrijkste doelen in het huidige MS onderzoeksveld, aangezien dit kan leiden tot nieuwe medicijnen die ook de overgang van relapsing-remitting MS naar de progressieve MS kunnen voorkomen. Hiertoe moeten we eerst beter begrijpen hoe verschillende soorten ontstekingsprocessen neurodegeneratie induceren. Deze kennis kunnen we dan gebruiken om de progressie van de ziekte te remmen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Type dierproef 1 (appendix 1): maximaal 2120 ratten (waarvan 1600 ratten pups) en 2400 muizen
 Type dierproef 2 (appendix 2): maximaal 2600 muizen
 Type dierproef 3 (appendix 3): maximaal 920 ratten en 1000 muizen

 Totale aantal: maximaal 3040 ratten (incl. 1600 ratten pups) en 6000 muizen.

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

Naast onderzoek naar cellen/weefsel van gezonde dieren, is het voor ons onderzoek noodzakelijk om gebruik te maken van diermodellen die de symptomen van MS nabootsen. Op dit moment is er geen enkel diermodel dat alle facetten van deze complexe ziekte nabootst en daarom zijn we genoodzaakt om verschillende diermodellen te gebruiken die de verschillende processen/fasen van de ziekte nabootsen. Het ongerief dat de dieren hierbij ondervinden verschilt per diermodel en komt overeen met de neurologische verschijnselen die voorkomen bij MS patiënten, zoals verlamming van de ledematen, moeite met coördinatie van beweging en traagheid van beweging. Daarnaast zullen er diverse handelingen plaatsvinden die aanleiding geven tot ongerief, zoals tijdelijke huidirritatie, gewichtsverlies en pijn door operatie en injecties. Alle operaties en injecties worden verricht onder narcose. Voor, tijdens en na de narcose worden dieren behandeld met pijnstillers.

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

Type dierproef 1 (appendix 1): 100% licht ongerief
 Type dierproef 2 (appendix 2): 30% matig, 70% tijdelijk (max. 5 dagen) ernstig ongerief
 Type dierproef 3 in ratten (appendix 3): 70% matig, 30% tijdelijk (max. 7

dagen) ernstig ongerief.

Type dierproef 3 in muizen (appendix 3): 100% matig ongerief

De mate van cumulatief ongerief is maximaal ernstig bij 23%, matig bij 27% en licht bij 50% van alle dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de experimenten gedood, waarna weefsel wordt gebruikt 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.

De complexe interactie tussen het perifere immuunsysteem en het centrale zenuwstelsel kan niet adequaat in een celkweek worden nagebootst en maakt dat het in ons onderzoek naar MS nodig is proefdieren te gebruiken. Voordat wij onze dierproeven starten maken wij eerst gebruik van celculturen en humaan post-mortem materiaal om nieuwe targets te identificeren. Alleen als er uit deze fase veelbelovende resultaten komen, zullen wij doorgaan met het testen hiervan in proefdieren.

4.2 Vermindering

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

Het aantal dieren dat wij willen gebruiken is gebaseerd op een statistische power analyse, hierdoor schatten wij voorafgaand aan de experimenten in hoeveel dieren er nodig zijn om significante verschillen te kunnen vinden. Daarnaast voeren wij de proeven uit met behulp van standaard procedures om de variatie tussen individuele experimenten zo klein mogelijk te houden. Tevens zijn er diverse go/no go momenten opgenomen in het onderzoek om te verzekeren dat er zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt.

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.

De beschreven experimenten worden uitgevoerd in ratten en muizen, omdat de ziekteprocessen die plaatsvinden in MS niet nagebootst kunnen worden in 'lagere' diersoorten. Daar waar mogelijk zullen we gebruik maken van muizen. Voor sommige specifieke doeleinden is het noodzakelijk dat ratten worden gebruikt. Dat kan zijn omdat sommige parameters beter te bestuderen zijn in rattenzenuwnetwerken, bv. omdat contactplaatsen groter zijn, of omdat de zenuwcellen langduriger in staat zijn zenuwnetwerken te ondersteunen. Muis en rat MS diermodellen zijn op dit moment de beste en meest geaccepteerde modellen om het ziekteproces van MS te bestuderen. De ernstige klachten die MS patiënten ondervinden, zoals verlamingsverschijnselen worden veroorzaakt door complexe ziekteprocessen in het centraal zenuwstelsel. Deze processen kunnen alleen maar nagebootst worden in de beschreven MS diermodellen. Vanwege het ernstige ziekteverloop van MS ondervinden de dieren tijdelijk (max. 5 dagen) ernstig ongerief door het optreden van verlamingsverschijnselen.

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

Alle handelingen zullen worden uitgevoerd door ervaren en gekwalificeerd personeel. Anesthesie en effectieve pijnbestrijding wordt toegepast bij alle procedures die pijn veroorzaken. Tijdens het ziekteverloop zullen de dieren nauw worden gemonitord en zullen maatregelen worden genomen om stress en discomfort te minimaliseren (bv. makkelijkere toegang tot water en voer). Daarnaast zullen we tijdig humane eindpunten toepassen om onnodig ernstig ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	5 september 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee