



## Niet-technische samenvatting 20173764

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) in auto-immuniteit
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bruton's Tyrosine Kinase (BTK), auto-immuniteit, cel-cel interactie, B-cellen, eiwit expressie

**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)	Bij systemische auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis en Sjögren syndroom, kan het afweersysteem geen onderscheid maken tussen lichaamsvreemd en lichaamseigen en gaat daardoor het eigen lichaam aanvallen. Systemische auto-immuunziekten vormen een groot maatschappelijk probleem, omdat deze niet te genezen zijn. Huidige medicijnen zijn erg duur, werken niet altijd en geven veel bijwerkingen. Er is dus een grote noodzaak voor nieuwe medicijnen.
---	---

	Het doel van dit onderzoek is meer kennis te verkrijgen over de rol van B-cellen in samenhang met andere afweercellen in systemische auto-immuunziekten. Hiermee zullen we nieuwe inzichten verwerven die in de toekomst gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit onderzoek zal bijdragen aan het begrip van auto-immuniteit. Meer specifiek zal dit onderzoek de klinische relevantie van Bruton's tyrosine kinase (BTK)-remmers in auto-immuniteit in kaart brengen. BTK remmers worden al gebruikt bij bepaalde vormen van kanker. We verwachten dat de verkregen kennis nieuwe behandeltargets oplevert voor patiënten met een systemische auto-immuunziekte.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	3268 muizen
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	We doen verschillende dierproeven waarbij het ongerief varieert van licht tot matig. Het meeste ongerief wordt veroorzaakt door anesthesie en infecties. Bij infectie kunnen gewichtsverlies en algehele malaise optreden. Dieren die auto-immuniteit ontwikkelen zullen slechts licht ongerief hebben, omdat ziekteverschijnselen (algehele malaise, pijn door ontstekingen en gewichtsverlies) pas op hogere leeftijd bij enkele muizen optreden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst van het ongerief kan goed worden ingeschat door ervaring met infectiemodellen. Van de dieren die in de tijd worden gevolgd zal slechts een klein deel ziekteverschijnselen ontwikkelen.  Licht: 2066 (~63%)  Matig: 1202 (~37%)  Ernstig: 0 (0%)
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van het experiment worden alle dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te verkrijgen.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet	Auto-immuniteit is een complexe aandoening. Er zijn verschillende type afweercellen bij betrokken en de samenhang tussen deze cellen en hun omgeving kan alleen in een heel dier worden bestudeerd. Interacties tussen specifieke celtypes zullen wel in gekweekte cellen worden onderzocht.
--	--

gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

Voorafgaand en parallel aan de proeven worden bepaalde vraagstukken beantwoord met literatuur, patiëntmateriaal en reeds beschikbare weefsels. De benodigde groepsgrootte wordt statistisch geschat op basis van eerdere studies (poweranalyse). Door het gebruik van gestandaardiseerde dieren (dezelfde erfelijke achtergrond, vrij van ziekteverwekkers (SPF)) wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Daarnaast hebben wij technieken verfijnd waardoor het mogelijk is om met beperkt materiaal testen uit te voeren.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Er zijn grote parallellen tussen het muismodel met verhoogd BTK, dat door ons ontwikkeld is, en de auto-immuunziekten bij de mens, waarbij we ook verhoogde aanwezigheid van BTK hebben aangetoond. Er wordt alleen gewerkt met infectiemodellen waarvan veel achtergrondkennis aanwezig is in de literatuur.

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

Het welzijn van de dieren, symptomen van auto-immuniteit en infectie, worden dagelijks beoordeeld. Bij dreigend overschrijden van het tevoren ingeschatte ongerief wordt het dier uit de proef genomen (humaan eindpunt). Bij handelingen wordt waar nodig anesthesie toegepast om stress te reduceren. Daarnaast worden de dieren sociaal gehuisvest met kooiverrijking.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 januari 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee