



Niet-technische samenvatting 20197865

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van complement in afweerziektes en immuuntherapie.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Afweersysteem, tumor, therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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 afweersysteem zorgt normaal gesproken voor bescherming tegen indringers van buiten, zoals bacteriën en virussen. Helaas is bij een aantal ziektes het afweersysteem dusdanig ontregeld dat er een afweerreactie plaatsvindt gericht tegen het lichaam zelf, in plaats van tegen indringers. Deze ziektes zijn vaak op te sporen door specifieke biomarkers aan te tonen in het bloed. Dit zijn eiwitten van het afweersysteem gericht tegen bepaalde lichaamseigen moleculen: de PTMs. Er wordt gedacht dat deze eiwitten van het afweersysteem wellicht een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van de ziekte. Desondanks weten we niet waarom het lichaam deze eiwitten maakt, en juist dat willen we met dit project gaan onderzoeken.</p> <p>De kennis die wij op doen over het ontstaan van de afweerreactie tegen PTMs willen wij vervolgens gebruiken om strategieën te ontwikkelen om de ziektes te bestrijden waarbij het afweersysteem het lichaam zelf aanvalt. Voor andere</p>
---	--

aandoeningen is juist een versterkte afweerreactie noodzakelijk, bijvoorbeeld tegen kankercellen. Daarom willen wij ook onderzoeken of we afweerreacties kunnen versterken met behulp van PTMs. Daarmee zou bijvoorbeeld immuuntherapie bij kanker verbeterd kunnen worden.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Wetenschappelijk gezien verwachten we na de uitvoering van dit project een beter inzicht te hebben in de totstandkoming van de afweerreactie gericht tegen PTMs. Vervolgens zal dit project aangeven hoe deze afweerreactie bijdraagt aan de ontwikkeling van ziektes van het afweersysteem.

Daarnaast dient dit onderzoek ook indirect een maatschappelijk belang; de resultaten uit dit proefdieronderzoek kunnen gebruikt worden voor het ontwikkelen van strategieën om zowel ziektes van het afweersysteem als kanker te bestrijden. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor dit onderzoek gebruiken we maximaal 4745 muizen |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De verwachte negatieve gevolgen zijn afhankelijk van de verschillende handelingen die de muizen ondergaan.
Een deel van de muizen zal injecties met eiwitten ondergaan. Hier zullen de muizen pijn en stress van de injectie ondervinden (licht ongerief).
Een ander deel van de muizen zal injecties met PTM-eiwitten ondergaan, wat een immuunreactie op zal wekken. Zij zullen kortdurende pijn en stress ondervinden van de injectie en de immuunreactie (matig ongerief).
Bij een klein gedeelte van de muizen zullen we gewrichtsontsteking induceren of zullen kankercellen worden geïnjecteerd, wat maximaal tot matig ongerief zal lijden.
In een nog kleiner aantal dieren zullen we het beloop van afweer reacties tegen lichaamseigen weefsels bestuderen of zullen beenmergtransplantaties worden uitgevoerd. Voor deze dieren geldt ernstig ongerief. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | 21% van de muizen ondervinden licht ongerief, 70% matig en 9% ernstig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Om afweerreacties te kunnen analyseren zullen de dieren tijdens of na afloop van het experiment worden gedood. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|---|---|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije | Het afweersysteem en afweerreacties zijn niet in laboratorium na te bootsen, omdat daar vele tientallen celtypen en signaalstoffen bij betrokken zijn, waarvan de interacties en secundaire reacties niet na te bootsen zijn zonder proefdieren. Het mechanisme van de biologische respons en de effectiviteit van nieuw ontwikkelde therapieën kan alleen in een geheel organisme onderzocht worden. Om dit goed in kaart te brengen zijn deze proefdiereperimenten noodzakelijk. Alleen experimenten die op basis van |
|-----|---|---|

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

laboratoriumonderzoek kans van slagen hebben, zullen daadwerkelijk in proefdieren worden uitgevoerd.

4.2 **Vermindering**

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

Allereerst gebruiken we statistische berekeningen om de groepsgrootte te beperken. Verder zijn in deze projectaanvraag verschillende go - no go momenten ingebouwd, waardoor steeds wordt geëvalueerd of een volgend experiment zinvol is.

4.3 **Verfijning**

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

In muizen zijn verschillende modellen beschikbaar waarmee we de beschreven vraagstellingen kunnen beantwoorden. Sommige muizenstammen zijn gevoelig voor de ontwikkeling van ziektes van het afweersysteem en daarom zeer geschikt. Daarnaast hebben we de beschikking over diverse genetisch aangepaste muizenstammen waarbij we specifiek bepaalde componenten van het afweersysteem kunnen bestuderen. Ook is de opbouw van de experimenten dusdanig dat in het begin vooral experimenten gepland zijn met een licht en matig ongerief en pas later, als deze succesvol blijken te zijn volgen de experimenten waarin we een hogere mate van ongerief verwachten.

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

Door middel van standaardisatie van de procedures en het gebruiken van gespecialiseerde medewerkers wordt het ongerief zo laag mogelijk gehouden. Het welzijn van de muizen zal regelmatig worden gecontroleerd en wanneer een humaan eindpunt wordt bereikt zal de muis uit het experiment worden genomen en worden gedood om verder ongerief te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 augustus 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee