



Niet-technische samenvatting 20209464

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Het testen van een nieuw adjuvant, met minder of geen bijwerkingen, om auto-immuunziektes van het brein te modelleren in resus apen |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar; start 01-04-2020 – eind 01-04-2023 |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Verfijning, diermodel, ongerief, mild, auto-immuun ziektes |

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>Auto-immuunziektes zijn aandoeningen waarbij het eigen lichaam het doelwit vormt van het immuunsysteem. Bekende voorbeelden van auto-immuunziektes zijn diabetes type I, reumatoïde artritis, lupus en multipele sclerose (MS).</p> <p>Gezien de complexiteit van dit soort ziektes, waarbij verschillende typen immuun cellen in het bloed geactiveerd raken en vervolgens in een orgaan schade aanrichten, zijn proefdier modellen nog steeds noodzakelijk om het ziekteproces beter te begrijpen en om medicijnen en therapieën te kunnen testen. Ondanks dat er modellen voor menselijke auto-immuunziektes in knaagdieren opgezet zijn, zijn deze niet voor alle doelstellingen geschikt. Wanneer dit het geval is, wordt er gebruik gemaakt van beter op de mens</p> |
|---|---|

gelijke modellen in apen, zoals in resus makaken.

Eén van de meest gebruikte diermodellen voor MS is het EAE model. EAE kan opgewekt worden in knaagdieren, maar ook in apen zoals marmosets en makaken. Deze modellen lijken in immunologisch en pathologisch opzicht sterk op de mens.

Om EAE in makaken op te wekken, zijn zeer sterke hulpstoffen (*adjuvantia*) zoals bijvoorbeeld Compleet Freund's adjuvant (CFA) noodzakelijk om de tolerantie voor lichaamseigen doelwitantigeen te doorbreken. Een belangrijk nadeel van CFA is dat het gebruik ervan gepaard kan gaan met ernstige bijwerkingen, zoals onderhuidse ontstekingsreacties. Deze bijwerkingen tasten het welzijn van de dieren aan en zijn mogelijk te voorkomen.

In het kader van verfijning, hebben wij een nieuw, mild adjuvant ontworpen, MiMyc genaamd, dat geen of zeer weinig bijwerkingen geeft. Dit project richt zich op het testen van dit nieuwe adjuvant in een pre-klinisch resus makaak model voor MS. Het uiteindelijke doel is om CFA in dit model te vervangen en zo het niet-ziekte gerelateerde ongerief van de dieren te verminderen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Primair doel is het verkrijgen van een nieuw, mild adjuvant om daarmee het model voor auto-immuunziekten van het brein in de resus makaak te verfijnen en het ongerief van de dieren te verminderen. De bijwerkingen die het nu nog gebruikte adjuvant (CFA) in de resus makaak veroorzaakt zijn ernstig.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	10 resus makaken.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het te testen adjuvant wordt geformuleerd en, onder narcose, intracutaan op verschillende plaatsen op de rug in kleine hoeveelheid geïnjecteerd. Te verwachten negatieve gevolgen voor het proefdier zijn sufheid en misselijkheid ten gevolge van de narcose. Daarnaast zijn er de ziekteverschijnselen behorend bij het diermodel, bijvoorbeeld het verlies van neurologische functies, waar de dieren last van zullen hebben.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het cumulatieve ongerief wordt ingeschat als matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren worden aan het einde van het experiment geëuthanaseerd. Om onderzoek te kunnen doen naar de pathologie in het brein en de immunresponsen in de lymfoïde organen is dit noodzakelijk.

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	<p>De samenstelling van het te testen adjuvant is volledig met behulp van proefdiervrije technologie (bioassays voor aangeboren immunresponsen) tot stand gekomen, en ook de eerste analyses voor het mogelijk veroorzaken van bijwerkingen zijn <i>in vitro</i> gedaan.</p> <p>We weten ondertussen dat het te testen adjuvant in resus makaken 1) zeer weinig tot geen lokale bijwerkingen geeft en 2) wel immunresponsen stimuleert. We weten nog niet of deze stimulatie ook voldoende is om een auto-immuunziekte te kunnen laten ontstaan, en dat is wel nodig wil het</p>
-----	--	--

gebruikt kunnen worden.	adjuvant CFA kunnen vervangen. Helaas is het nog niet mogelijk om op een proefdiervrije manier auto-immuunziekten na te kunnen bootsen. In het geval van ontstekingen van het brein (zoals bij MS) wordt dit veroorzaakt door complexe interacties tussen het brein en het gehele afweersysteem en zeer waarschijnlijk ook door omgevingsinvloeden en levensstijlen. Bestaande proefdiervrije alternatieven kunnen deze interacties –nog- niet nabootsen.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Dit is een <i>proof-of-principle</i> studie. Het minimum aantal dieren dat nodig is om met een redelijke mate van betrouwbaarheid vast te kunnen stellen dat een ziekte incidentie van 80% of hoger geïnduceerd wordt -het criterium ter bepaling of MiMyc een geschikte vervanging van CFA is- is 10 dieren.
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.	<p>De belangrijkste doelstelling van dit project is verfijning van een diersmodel voor auto-immuunziekten van het brein in de resus makaak. De noodzaak tot vervanging van CFA is groot in de resus makaak, gezien de heftigheid van de bijwerkingen in deze diersoort. Toch wordt dit model nog met regelmaat en wereldwijd gebruikt waardoor de impact van een nieuw milder adjuvant op dierenwelzijn groot zal zijn. Resultaten van dit onderzoek zullen middels publicatie beschikbaar gemaakt worden voor de internationale onderzoeksgemeenschap.</p> <p>Ontwikkeling van een bijwerkingsvrij of bijwerkingsarm, maar toch potent, adjuvant zou op termijn mogelijk ook in modellen voor auto-immuunziekten in andere diersoorten (zoals in ratten, muizen en cavia's) tot verfijning kunnen leiden alhoewel daarvoor eerst proeven in de betreffende diersoorten nodig zullen zijn.</p> <p>Tijdens de experimenten wordt onnodig ongerief vermeden door het gebruik van sedatie/pijnstilling.</p> <p>Bij het bereiken van een van tevoren gesteld humane eindpunt worden de dieren geëuthanaseerd.</p>
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Training van dieren, sedatie en/of narcose, dagelijkse observatie, euthanasie op basis van humane eindpuntcriteria.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	16 juli 2020
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee

