



## Niet-technische samenvatting 202010805

**1** Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Neuro-immuun interacties beter begrijpen om chronische pijn te behandelen
1.2 Looptijd van het project	5
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Pijn, ontsteking, mitochondriën, zenuwcellen, immuunsysteem

**2** Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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)	Chronische (voortdurende) pijn komt heel veel voor: meer dan 20% van de wereldbevolking heeft last van een vorm van chronische pijn. Chronische pijn bestaat in veel verschillende vormen. Vormen van chronische pijn zijn 1) ontstekingspijn die aanwezig is bij bijvoorbeeld reuma, 2) zenuwpijn ten gevolge van bijvoorbeeld gordelroos, trauma of diabetes, 3) buikpijn (bv. darmontsteking of prikkelbare darm syndroom) 4) bot pijn ten gevolge van kanker of artrose. Naast de enorme belasting die deze pijn geeft bij mensen, kost het de maatschappij veel geld. Ook bij dieren is chronische pijn een groot probleem. Bijvoorbeeld 25-80% van de honden krijgt artrose en is artrose-
---	--

geïnduceerde pijn een van de hoofdoorzaken van kreupelheid bij paarden. Op dit moment bestaan er geen goede medicijnen waarmee we chronische pijn kunnen behandelen. Het is van enorm belang om beter te begrijpen hoe chronische pijn tot ontwikkeling komt, zodat we op basis van deze kennis nieuwe medicijnen kunnen ontwikkelen.

Pijn ontstaat als gevolg van een ingewikkelde wisselwerking tussen het zenuwstelsel en het afweersysteem. Omdat er diverse soorten chronische pijn bestaan zullen wij verschillende chronische pijn condities nabootsen bij muizen. Zo willen we beter begrijpen hoe deze chronische pijn ontstaat.

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

Uit onze eerdere studies hebben we ontdekt dat het volgende bijdraagt aan het ontstaan van chronische pijn

- 1) de energiefabrieken van de cel (mitochondriën),
- 2) cellen van het afweersysteem (immuun cellen),

In het kort, als mitochondriën niet goed werken in zenuwcellen helpt dit mee in het ontstaan van chronische pijn. Daarnaast blijken immuun cellen belangrijk te zijn voor het aan en uitzetten van pijn. Uit onze meest recente data blijkt dat deze twee mechanismen met elkaar verbonden zijn. Dit willen we beter begrijpen/onderzoeken om nieuwe methoden te ontdekken om chronische pijn te behandelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Naar schatting zullen wij maximaal 7300 muizen gebruiken en maximaal 480 ratten.

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

Voor dit onderzoek bootsen we bij muizen/ratten verschillende pijncondities na die ontstaan door ontsteking, zenuwschade of botpijn. Zodoende zullen dieren last hebben van veranderde gevoeligheid voor prikkels en een bepaalde mate van pijn voelen. We gebruiken modellen die van relatief korte duur zijn (dagen) en waar de pijn vanzelf weer weg gaat. Daarnaast gebruiken we 'chronische' modellen waarbij pijn en verhoogde pijngevoeligheid langer aanwezig is en zullen deze over een langere periode (weken tot maand) meten. Door gebruik te maken van deze verschillende modellen willen wij begrijpen welke mechanismen bijdragen aan het uitzetten van acute pijn en welke falen tijdens chronisch pijn. Daarnaast zullen verschillende methodes worden bekeken die mogelijk de pijn kunnen verminderen, en daarmee het ongerief.

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

Muis:  
1,3%:terminal  
19,7%: licht  
79%: matig

Rat:  
100% matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

We zullen de dieren na afloop van het experiment op een humane manier doden om verschillende weefsels te isoleren om verder te kunnen analyseren



## 4 Drie V's

### 4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Een deel van ons onderzoek voeren we uit in celkweken voor onze biochemische analyses. Voor deze studies zijn voor een deel ook dieren nodig. Deze studies zijn belangrijk, maar ze kunnen ons nooit vertellen welke systemen van belang zijn bij de ervaring van pijn, dat kan enkel met dierproeven. Chronische pijn ontstaat namelijk op verschillende niveaus waarbij verschillende soorten weefsel, cellen en eiwitten betrokken zijn. Vooralsnog is het onmogelijk dit na te bootsen in het laboratorium. Dat nieuwe pijnremmers in celkweken werken, betekent nog niet dat ze ook in levende dieren het beoogde effect hebben. Daarnaast kunnen we de wisselwerking tussen de verschillende systemen alleen in levende dieren onderzoeken om zo te kunnen ontrafelen hoe pijn ontstaat.

### 4.2 **Vermindering**

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

Met behulp van statistiek bepalen we wat de optimale groepsgrootte is in deze studies, zodat we met de minimale hoeveelheid proefdieren de onderzoeksvraag kunnen beantwoorden.

We gebruiken daarnaast diverse gedragstesten om verschillende aspecten van het zenuwstelsel in kaart te brengen die op hetzelfde dier toegepast kunnen worden. Zo meten we verschillende dingen bij hetzelfde dier zonder dat daar verschillende dieren voor nodig zijn. Daarnaast halen we op het einde van het experiment ook verschillen relevante weefsels uit het dier voor verder onderzoek op het laboratorium, om zo optimaal gebruik te kunnen maken van het dier

### 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.

In dit onderzoek gebruiken we muizen en in mindere mate ratten. Muizen gebruiken we omdat die relatief goed genetisch gemanipuleerd kunnen worden. Bovendien is het een geschikte diersoort voor pijnonderzoek, omdat er al veel kennis ontwikkeld is over het nabootsen van verschillende soorten pijn bij muizen. Ratten zullen gebruikt worden omdat sommige modellen alleen in de rat beschikbaar zijn en voor verdere ontwikkeling van medicijnen deze ook naast de muis in de rat getest moeten worden voordat we de vervolgstap kunnen maken naar de kliniek.

We hebben gekozen voor een onderzoeksopzet die breed geaccepteerd is in de wetenschapswereld, maar die de minst mogelijke hoeveelheid ongerief geeft aan de proefdieren.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen

De proefdierstudies voeren we uit volgens een vooraf vastgelegd protocol en met getrainde medewerkers. De experimenten houden we zo kort mogelijk om het totale ongerief zo veel mogelijk te beperken. Daar waar mogelijk

voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

geven we pijnstilling, zoals na een operatie. De uitkomstmaten helpen ons de muizen goed te monitoren en het ongerief zo gering mogelijk te houden

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 juni 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee