



## Niet-technische samenvatting 2015360

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	De rol van het immuunsysteem in ziekten en veroudering van de hersenen.
1.2 Looptijd van het project	1-3-2016 tot 1-3-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hersenen, veroudering, immuunsysteem, 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)	Ziekten van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) vormen een buitengewoon grote last voor patiënten zelf, voor hun omgeving en verzorgers, alsmede voor de samenleving, ook in economische zin. Door de vergrijzende bevolking van Nederland en Europa zal de omvang van dit probleem sterk toenemen. De WHO meldt in 2010 dat wereldwijd naar schatting 35 miljoen mensen aan dementie lijden en dat dit aantal jaarlijks met 7,7 miljoen toe zal nemen. Het belang van een beter begrip van deze aandoeningen wordt onderstreept door recent geïnitieerde (inter)nationale initiatieven om onderzoek naar neurodegeneratieve aandoeningen te ondersteunen. Voorbeelden zijn het "Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases, especially Alzheimer's" programma en het nationale "Deltaplan Dementie", waarin wetenschap, overheid en private
---	---

partijen participeren.

Veroudering van het individu gaat gepaard met verkleining van het breinvolume en veranderingen in het weefsel die hersenfuncties nadelig beïnvloeden. Het is een breed geaccepteerde opvatting dat in diverse hersenaandoeningen behalve een verlies van zenuwweefsel, ook het immuunsysteem van de patiënt een grote rol speelt. Hoe het centrale zenuwstelsel en het immuunsysteem elkaar beïnvloeden en hoe verstoringen daarin een rol spelen tijdens het verloop van de ziekte is relatief onbegrepen.

De omvang en de ernst van de maatschappelijke problematiek en het individuele lijden van patiënten onderstrepen het belang van fundamenteel en translationeel onderzoek. De beschikbare geneesmiddelen zijn beperkt effectief, gaan soms gepaard met aanzienlijke bijwerkingen, zijn dikwijls zeer kostbaar en dragen niet bij aan weefselbescherming of -herstel. In het licht van deze beperkte behandelingsmethoden is er een duidelijke en grote behoefte om de onderliggende mechanismen beter te doorgronden en op basis daarvan betere preventie en mogelijke therapieën te ontwikkelen.

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

Dit onderzoek zal leiden tot een beter begrip van de volgende fundamentele wetenschappelijke aspecten:

- 1) Hoe is het lokale immuunsysteem in de hersenen betrokken bij veroudering en neurodegeneratieve aandoeningen?
- 2) Wat is het effect van ontstekingsreacties op het functioneren van het centrale zenuwstelsel?
- 3) Welke effecten hebben ontstekingsreacties op een centraal zenuwstelsel waarin zich al neurodegeneratieve processen voltrekken?
- 4) Welke biologische systemen spelen hier een rol in? Kunnen ze mogelijk tot nieuwe therapeutische aanknopingspunten leiden?

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis, 9750.

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

De meeste dieren (ongeveer 90%) worden gebruikt als donor voor cellen of weefsels. Daar geldt de ongeriefcode terminaal voor en dit gaat gepaard met het laagst mogelijke ongerief. Voor de overige dieren is het geschatte ongerief matig-ernstig door de combinatie van veroudering en interventies die zullen plaatsvinden. Eventuele ingrepen zullen onder verdoving plaats vinden en gevolgd worden door pijnstilling.

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

Het kweken van cellen uit het centrale zenuwstelsel, terminaal.  
Het kweken van plakjes hersenweefsel, terminaal.  
Het beïnvloeden van de functie van het centraal zenuwstelsel functie door in het lichaam van de proefdieren een ontstekingsreactie op te wekken. Het effect van deze ontstekingsreacties op de hersenen wordt onderzocht in relatie tot veroudering en neurodegeneratieve aandoeningen als de ziekte van Alzheimer, matig.  
Het verlies van myeline, een "isolerende" laag die om zenuwuitlopers heen zit om geleiding door zenuwuitlopers snel en effectief te laten verlopen, ernstig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden geëuthanaseerd na afloop van het experiment. Een deel van de organen wordt gebruikt voor microscopisch onderzoek en de studie van gen- of eiwitexpressie

## 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.
- In eerste instantie worden cellijnen en andere in vitro testen gebruikt om het proefdiergebruik te beperken. Echter voor studies naar veroudering of de rol van het immuunsysteem in neurodegeneratie is een intact dier nodig.
- Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van al verzameld weefselmateriaal, cellen, zowel primaire cellen (gekweekt uit een proefdier) als cellijnen, van mens of muis om door middel van een scala aan technieken een 'proof of principle' te verkrijgen. Dit is essentieel om de ethisch grote en kostbare stap naar experimenten met proefdieren volledig te onderbouwen.
- 
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- De algemene strategie binnen de onderzoeksgroep is een gefaseerde uitvoering van experimenten via eerst cellijnen, dan primaire cellen, dan gekweekte hersenplakjes en dan muizen. Deze strategie leidt tot een vermindering van het aantal dieren en geeft een beperking van het totale ongerief. Voor sommige onderzoeken is dit echter niet mogelijk, vooral wanneer het effect van het immuunsysteem op het centrale zenuwstelsel wordt onderzocht, dan zijn intacte dieren nodig.
- De beschreven strategie en fasering, in combinatie met goede statische onderbouwing, leidt tot een minimum aan dieren en ongerief.
- 
- 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.
- De muis is bij uitstek het meest geschikte model voor diverse neurodegeneratieve aandoeningen. Er zijn muizen beschikbaar als modellen voor veroudering, de ziekte van Alzheimer, multiple sclerose, amyotrofe lateraal sclerose en de ziekte van Parkinson. Dit is in geen enkele andere diersoort voorhanden.
- 
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De kans op lijden of pijn wordt tot een minimum beperkt door een combinatie van verdoving, pijnbestrijding, optimale huisvesting, termineren van dieren in aparte ruimten, regelmatig inspecteren van dieren op welzijn.
- 

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

17 maart 2016

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee

