



Niet-technische samenvatting 2016504

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen van therapeutische strategieën voor een remyelinisatie therapie voor multiple sclerose
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	myeline, multiple sclerose, oligodendrocyten

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	☐ Hoger onderwijs of opleiding
	☐ Forensisch onderzoek
	☐ 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)	Myeline, de compacte membranen die de lange uitlopers (axonen) van zenuwcellen omhullen, speelt een belangrijke rol bij het snel en efficiënt overdragen van zenuwimpulsen. Afbraak van dit myeline zonder voldoende heraanmaak - remyelinisatie - leidt tot het afsterven van de zenuwcellen. Hierdoor worden de hersenen aangetast en kunnen ernstige neurologische verschijnselen optreden, zoals wordt gezien bij multiple sclerose (MS). Bij MS komen in de aangetaste gebieden dus 'kale' zenuwcellen voor, die de oorzaak zijn van ernstig invaliderende symptomen. Definitieve genezing kan slechts plaatsvinden door de cellen die slecht functioneren te vervangen of te stimuleren tot heraanmaak van myeline. Gedetailleerde kennis over myelinevorming en het ontrafelen van de vraag waarom het aanmaken van
---	--

myeline na afbraak tijdens MS uitblijft, zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe, efficiëntere therapeutische strategieën.

In het centrale zenuwstelsel worden axonen van nieuwe myeline voorzien door *oligodendrocyten* (cellen die de axonen met myeline omringen). Opmerkelijk is dat de oligodendrocyten meestal wel in de aangetaste gebieden aanwezig zijn. Maar kennelijk is de omgeving in deze gebieden dusdanig verstoord dat de processen die nodig zijn voor het opnieuw aanmaken van myeline worden geremd of niet (meer) op de juiste wijze door de plaatselijk aanwezige oligodendrocyten worden geactiveerd.

In dit project zijn we op zoek naar extrinsieke en intrinsieke factoren die betrokken zijn bij remyelinisatie en/of het falen van remyelinisatie in MS. Onlangs hebben we de aanwezigheid van enkele factoren in MS-laesies vastgesteld die de aanmaak van myeline remmen. In dit project zullen methodes worden ontwikkeld om het remmende effect van deze factoren te niet te doen.

De schade in MS beperkt zich in de hersenen niet uitsluitend tot de *witte stof* (hersengebied dat axonen bevat). Er zijn ook afwijkingen in de *grijze stof* (hersengebied dat de cellichamen en korte uitlopers van zenuwcellen bevat) te vinden.

In dit project proberen we ook meer inzicht te krijgen in de vraag waarom de heraanmaak van myeline in grijze stof efficiënt verloopt. We richten ons daarbij op signalen afkomstig van *astrocyten* (ondersteunende cellen van het centrale zenuwstelsel) en op verschillen in de plaatselijke aanwezige oligodendrocyten. Ook kijken we naar het effect van veroudering van deze cellen in witte en grijze gebieden.

Meer kennis over mogelijke verschillen in myeline-modulerende signaalstoffen afkomstig van astrocyten uit verschillende gebieden en over mogelijke verschillen in oligodendrocyten, vergroot de kans om de heraanmaak van myeline in MS-laesies te verbeteren.

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

In dit project verwachten we gereedschap in handen te krijgen voor de ontwikkeling van therapeutische behandelingen die de heraanmaak van myeline bij mensen met de ziekte MS stimuleren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

3280 ratten en 1084 muizen

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

Het grootste gedeelte van dit project omvat *in vitro* experimenten met primaire cellen, d.w.z. cellen die rechtstreeks afkomstig zijn uit dieren. Om de cellen te kunnen isoleren, worden de dieren gedood. Hierbij worden geen negatieve gevolgen voor het welzijn van dieren verwacht. Een deel van de dieren zal worden blootgesteld aan een stof in het voer die specifiek de oligodendrocyten aantast. Hierdoor wordt het myeline afgebroken zonder dat de zenuwcellen worden beschadigd. Uit eerdere studies is gebleken dat de dieren alleen minimaal gewichtsverlies ondervinden. Bij een deel van deze dieren met 'kale axonen' zullen via een lokale injectie cellen of factoren die heraanmaak van myeline bevorderen, worden toegediend. Dit wordt onder narcose uitgevoerd. De heraanmaak van myeline zal in een aantal gevallen worden gevolgd door meerdere malen een tracer in te injecteren. Dit wordt onder narcose uitgevoerd.

3.5 Hoe worden de

Voor de *in vitro* experimenten met primaire celkweken is het verwachte

dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

ongerief 'licht'. In de proeven waarbij de dieren middels het voer worden blootgesteld aan de demyelinisatie-inducerende stof is het verwachte ongerief 'licht'. In de proeven waarbij cellen of factoren lokaal wordt ingespoten is het verwachte ongerief 'matig'.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood in het kader van de proeven.

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.

Voor onderzoek naar de (her)aanmaak van myeline zijn alleen primaire cellen geschikt. Cellijnen zijn niet geschikt omdat ze niet terminaal differentiëren en daardoor geen myeline kunnen maken. Om de uitkomsten te kunnen vertalen naar de remyelinisatie in de mens, zijn dieren met gemyeliniseerde axonen noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

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

Daar waar mogelijk zullen meerdere typen cellen uit verschillende hersengebieden (wit en grijs) worden geïsoleerd. Tevens is gekozen voor een zeer goed reproduceerbaar model om demyelinisatie te induceren, waardoor minder dieren nodig zijn om voldoende statistische power te krijgen. Alleen veelbelovende middelen afkomstig uit de studies met primaire celkweken zullen worden getest.

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.

Om de bevindingen te kunnen vertalen naar de mens, zijn dieren met gemyeliniseerde axonen noodzakelijk; de muis en rat zijn daarom het meest geschikt. Bovendien zijn oligodendrocyten afkomstig uit de rat en muis al uitgebreid door ons en anderen gekarakteriseerd. Er is gekozen voor een demyelinisatie-remyelinisatiemodel met het minste ongerief voor het dier.

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

De lokale injecties zullen worden uitgevoerd onder narcose, waarbij ook pijnstilling zal worden toegepast. De dieren worden dagelijks gecontroleerd op het welzijn, waarbij ze regelmatig worden gewogen. Indien de dieren teveel ongerief ondervinden, worden ze gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

8 juni 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee