



Niet-technische samenvatting 2017843

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol en moleculaire regulatie van B lymfocyt populaties in auto-immuniteit, met de focus op reumatoïde artritis en multiple sclerosis
1.2 Looptijd van het project	01-02-2017 t/m 31-01-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	B lymfocyten, auto-immuniteit, reumatoïde artritis, multiple sclerosis, ontsteking

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)	B lymfocyten, een type witte bloedcellen, hebben verschillende functies binnen het immuunsysteem. Ze kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis (RA) en multiple sclerosis (MS). Dat zijn ziektes waarbij het immuunsysteem lichaamseigen cellen en stoffen als schadelijk ziet en derhalve probeert te neutraliseren. Hierdoor kunnen de zogenoemde auto-immuunziekte ontstaan zoals reuma en MS. Sinds kort is bekend dat een bepaald type B lymfocyten beschermt tegen deze ziektes. Het blijkt dus dat niet alle soorten B lymfocyten schadelijk zijn bij het ontstaan van auto-immuunziektes.
---	--

Er is weinig bekend over hoe de functie en activiteit van verschillende B lymfocyten wordt gereguleerd in patiënten met auto-immuunziektes. In dit project willen we de onderliggende mechanismes identificeren die reacties van B lymfocyten in RA en MS reguleren. We hebben drie eiwitten gevonden die hierbij een rol spelen. We willen deze verder bestuderen om de precieze rol van deze eiwitten beter te begrijpen. Dit stelt ons in staat in te grijpen in het functioneren van de eiwitten wat mogelijk bijdraagt aan betere therapieën voor auto-immuunziekten, met name RA en MS.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Wij verwachten met dit onderzoek beter inzicht te krijgen in de sturing van B lymfocyten door de drie specifieke eiwitten. Deze kennis kan leiden tot de ontwikkeling van betere therapieën voor patiënten met RA en MS. De huidige behandelingen zijn niet voldoende werkzaam bij alle patiënten. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor dit onderzoek zullen over de looptijd van vijf jaar maximaal 3478 muizen worden gebruikt. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | In deze studie wordt bij 30 procent van de muizen artritis en bij 17 procent MS opgewekt. Dit kan leiden tot problemen met beweging doordat de muis de aangedane poot niet meer volledig kan belasten in het geval van artritis. Bij MS ontwikkelt de muis verlamningsverschijnselen aan de staart en/of achterpoten. Alle dieren kunnen stress, ongemak en pijn ervaren als gevolg van de injecties en de behandelingen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Bijna een derde van de muizen wordt gebruikt in ex vivo experimenten of dienen als donormuis van cellen. Voor deze muizen is het ongerief ingeschat op terminaal. Voor 12% van de muizen schatten we in dat ze matig ongerief ervaren, voor 6% van de muizen is dat licht. De overige 48% van de muizen worden ziek gemaakt. Het ongerief voor deze dieren is ernstig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na afloop van het experiment worden de muizen gedood. Verschillende weefsels en organen worden geanalyseerd. |

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 deze studie wordt de rol van bepaalde witte bloedcellen onderzocht bij het ontstaan van auto-immuunziekten. De ontwikkeling van deze groep van ziekten is complex omdat hierbij veel cellen en eiwitten betrokken zijn. Er is daarom geen alternatief voor dierproeven, maar waar mogelijk maken we gebruik van experimenten in het laboratorium om het aantal proefdieren te verminderen. De gecompliceerde interactie tussen het immuunsysteem en auto-immuunziekten is alleen adequaat te onderzoeken in proefdieren. Auto-immuunziekten zijn complex en multifactorieel, daarom zijn complete organismen nodig om de onderliggende mechanismen te onderzoeken. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden | Een deel van de dieren wordt gebruikt om onderzoek in het laboratorium mogelijk te maken. Met de cellen uit één dier kunnen meerdere |

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

experimenten worden uitgevoerd. Daarnaast wordt pas begonnen met experimenten in levende dieren als onderzoek in het laboratorium laat zien dat het zinnig is. De groepsgrootte wordt vooraf statistisch bepaald om betrouwbare uitkomsten te behalen.

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.

De dierproeven worden uitgevoerd met muizen. Voor een deel van de experimenten zijn dieren nodig met een bepaalde genetische achtergrond. Door middel van deze transgene muizen is de functie van een bepaald eiwit in B-lymfocyten en de ontwikkeling van auto-immuniteit goed te bestuderen. Daarnaast zijn er goed ontwikkelde protocollen beschikbaar om de muis de ziekte artritis of MS te geven.

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

Als de dieren te veel lijden, worden ze uit het experiment gehaald en gedood. Daarnaast zullen de muizen minimaal 1 keer per week gecontroleerd worden op complicaties die niet gerelateerd zijn aan het ziek maken van de muizen. In het geval van onvoorzien ongerief zal eerst overleg met de proefdierdeskundige plaatsvinden. Mocht het nodig zijn, dan worden muizen met onvoorzien ongerief uit het experiment gehaald om verder lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 maart 2017

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee