



## Niet-technische samenvatting 201857

**1 Algemene gegevens**

|                              |                                                                                                        |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Het ontstaan van auto-immuniteit en haar rol in de ontwikkeling en verergering van reumatoïde artritis |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar                                                                                                 |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Reumatoïde artritis, antistoffen, afweerreactie, therapie, muis                                        |

**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>Reumatoïde artritis (RA) is een ziekte die zich kenmerkt door een chronische ontsteking van het synovium, een cellaag aan de binnenkant van het gewrichtskapsel. In veel gevallen leidt deze ziekte tot vermoeidheid, pijn, ziekteverzuim en verlies van kwaliteit van leven. Ook kan de ziekte leiden tot ernstige invaliditeit. Hoewel in de laatste jaren veel is bereikt bij de behandeling van RA blijft het een chronische ziekte en worden patiënten hun leven lang behandeld met dure medicatie.</p> <p>Uit onderzoek van de laatste jaren weten we dat in RA patiënten antistoffen, gericht tegen gemodificeerde lichaamseigen eiwitten, kunnen worden gemeten. Deze spelen hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan en de ontwikkeling van de ziekte.</p> <p>Het in dit project beschreven onderzoek heeft tot doel te achterhalen hoe deze antistoffen precies bijdragen aan ziekte, wat de rol van verschillende</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | afweercellen hierbij is en of we met vroege behandeling de afweerreactie kunnen stoppen en daarmee de ziekte kunnen voorkomen. Hierdoor komt "een wereld zonder RA" in zicht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3.2 | <p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>We verwachten na de uitvoering van dit project een beter inzicht te hebben hoe de afweerreactie tegen gemodificeerde eiwitten ontstaat, hoe de ontspoorde afweerreactie bijdraagt aan het ontstaan en verergering van reumatoïde artritis en welke anti-reumatica deze afweerreactie kunnen stoppen en daarmee ziekte kunnen voorkomen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3.3 | <p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Maximaal 2427 muizen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3.4 | <p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Dieren die alleen injecties met eiwitten zullen ondergaan, zullen lichte kortdurende pijn en stress ondervinden, maar zullen naar verwachting geen artritis ontwikkelen.<br/>Injecties die in de staartbasis zullen plaatsvinden, worden onder narcose uitgevoerd.<br/>Muizen die injecties met antistoffen krijgen, zullen naar verwachting deels artritis ontwikkelen. Dit leidt tot pijn en tijdelijke gewichtsafname. De artritis zal tijdelijk zijn en na ongeveer twee weken overgaan en zal daarom matig ongerief veroorzaken .<br/>Wanneer we onderzoeken of vroege behandeling een effect heeft op de ontwikkeling van artritis zal in een deel van de muizen een chronische artritis ontstaan. Muizen zullen pijn hebben en hun gewicht kan afnemen. Ze zullen echter niet minder mobiel worden. Deze groep muizen zal naar verwachting matig en mogelijk in enkele gevallen ernstig ongerief ondervinden.</p> |
| 3.5 | <p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Ca. 40% van de dieren ondergaan alleen injecties met eiwitten en zullen naar verwachting geen artritis ontwikkelen. Dit zal leiden tot maximaal matig ongerief.<br/>30% van de muizen zullen injecties met antistoffen krijgen, en zullen naar verwachting deels artritis ontwikkelen. Dit zal waarschijnlijk een tijdelijke artritis zijn die na 2 weken weer overgaat en daarom matig ongerief veroorzaken .<br/>Wanneer we onderzoeken of vroege behandeling een effect heeft op de ontwikkeling van artritis (in ca. 30% van de muizen) zal eerst een milde artritis worden geïnduceerd. Dit zal leiden tot matig ongerief. Indien de behandeling effect heeft zal geen ernstige artritis ontstaan. Muizen die onbehandeld zijn of wanneer de behandeling geen effect heeft kunnen een ernstigere vorm van artritis ontwikkelen.</p>                                                                                                   |
| 3.6 | <p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden tijdens of na afloop van de proef gedood om de afweerreactie te analyseren.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## 4 Drie V's

|     |                                          |                                                                                                                                                        |
|-----|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het | Waar mogelijk zal selectie van in te spuiten eiwitten of therapeutica in vitro of d.m.v. computeranalyse plaatsvinden om alleen de meest veelbelovende |
|-----|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

eiwitten te testen in muizen. Het analyseren van de ontwikkeling van autoantistoffen, de afweerreactie en de behandeling van artritis kan niet in het laboratorium nagebootst worden. Om dit in kaart te brengen zijn proefdierexperimenten noodzakelijk.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Door onze jarenlange ervaring met de beschreven proefdiermodellen gebruiken we minimale groepsgrootten in dit proefdieronderzoek. Daarnaast gebruiken we statistische berekeningen om de groepsgrootte te beperken en worden combinaties van stoffen getest en alleen bij positief resultaat in vervollexperimenten uitgevoerd. Verder zijn in deze projectaanvraag verschillende go - no go momenten ingebouwd, waardoor steeds wordt geëvalueerd of een volgend experiment zinvol is.

#### 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 muizen zijn verschillende artritis modellen beschikbaar waarmee we de beschreven vraagstellingen kunnen beantwoorden. Sommige muizenstammen zijn gevoelig voor de ontwikkeling van artritis en daarom zeer geschikt. Daarnaast hebben we ook de beschikking over diverse transgene en knock-out modellen waarbij we specifiek bepaalde componenten van het immuunsysteem kunnen bestuderen. Verder kunnen we in muizen gecontroleerd antistoffen induceren zonder al daadwerkelijk ziekte te veroorzaken en daardoor in een heel vroeg stadium behandeling toepassen.

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

Bij het injecteren in de staartbasis van de muis zal narcose worden toegepast om zo min mogelijk staartschade te veroorzaken. Verder zullen de muizen tot dagelijks worden gecontroleerd op de aanwezigheid van artritis en wanneer het humane eindpunt is bereikt zal de muis uit het experiment worden genomen en worden gedood om verder ongerief te voorkomen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24-08-2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee