



Niet-technische samenvatting 2017892

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Moleculaire controle van immunologische tolerantie (Molecular control of immunological tolerance)
1.2 Looptijd van het project	1-05-2017 tot 30-04-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Autoimmuunziekte, afweer bloedcellen, immuniteit

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 of het welzijn van mens of dier
	☐ 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)	Er is een groep patiënten met een afwijking in het erfelijk materiaal (DNA) met als gevolg daarvan een zeer ernstige aangeboren autoimmuunziekte. Muizen met vergelijkbare erfelijke afwijking hebben dezelfde autoimmuun symptomen. We vermoeden dat de ontdekte abnormaliteit in de thymus een algemeen disfunctioneren veroorzaakt, welke ook een belangrijke rol speelt in andere autoimmuunziekten. De belangrijkste doelstelling van dit project is om een nieuw mechanisme te ontrafelen dat cruciaal is voor een gezonde afweer. Deze kennis is cruciaal voor het begrijpen van het ontstaan van autoimmuunziekten en het voorkomen hiervan.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met deze aanvraag willen wij het beschadigde stukje DNA in muizen verder onderzoeken. Er is op dit moment helemaal niets bekend over de functie van dit stukje genetisch materiaal in de regulatie van het afweersysteem. Door de rol van dit DNA te onderzoeken leren we over het functioneren van de complexe opleiding van afweercellen in de thymus (zwezerik). Dit onderzoek zal helpen om een belangrijke nieuwe oorzaak van autoimmuunziekten te achterhalen en om nieuwe mogelijkheden voor behandeling te ontdekken.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er wordt gebruik gemaakt van muizen. Het totaal aantal muizen dat wordt gebruikt voor dit onderzoek is 3950.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Van de meeste muizen zullen weefsels geïsoleerd worden voor verder onderzoek in het lab. Deze dieren ondergaan een milde ongerief. Een kleine groep van muizen wordt geïnfecteerd met virussen. Door deze behandeling zullen de dieren matige angst of pijn ervaren en mogelijk gewichtsverlies hebben. Een andere groep van dieren wordt bestraald en getransplanteerd met bloedcellen. Deze dieren kunnen een matige ongerief krijgen. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd en als opgemerkt wordt dat ze te ernstige pijn ervaren zullen ze worden opgeofferd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachting is dat de muizen cumulatief licht (72%) tot matig (28%) ongerief hebben.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van het experiment worden alle muizen opgeofferd om de activiteit van de afweercellen te kunnen onderzoeken.

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.

Cellen van het afweersysteem hebben geleerd om lichaamseigen cellen te onderscheiden van lichaamsvreemde ziekteverwekkers. De opleiding van afweercellen, de zogenaamde T-cellen, vindt plaats in de thymus (zwezerik) die zich bevindt tussen het borstbeen en de luchtpijp. Deze opleiding van afweercellen is een complexe wisselwerking tussen verschillende celtypen, receptoren en moleculen, die nog niet volledig begrepen is. Deze studies kunnen alleen in intacte dieren worden uitgevoerd. In vitro studies met menselijke monsters of cellijnen kunnen deze complexe interacties niet vervangen en er bestaat ook geen in vitro systeem voor het opwekken van immuunresponsen. Ook is er geen computermodel beschikbaar die de complexe immuunrespons in een levend dier kan voorspellen en nabootsen. Daarom wordt gebruik gemaakt van muizen.

4.2 **Vermindering**

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

Voor ieder experiment zijn statistische berekeningen uitgevoerd om het minimum aantal dieren per groep vast te stellen dat nodig is voor het verkrijgen van statistisch significante en biologisch belangrijke informatie. Om verschillen te verminderen tussen experimenten worden inteelt muizenstammen gebruikt. Hierdoor vereisen de experimenten een kleiner aantal dieren om significante resultaten te bereiken. Het aantal dieren wordt ook verminderd door in de experimenten alleen cruciale momenten van de immuunrespons te onderzoeken.

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.

Verder zijn deze experimenten zodanig verfijnd, dat we de laagste dosis van infectieuze virussen gebruiken die reproduceerbaar muizen besmet en een immuunrespons veroorzaakt. Ook wordt een minimum dosis bestraling gegeven die voor de transplantatie experimenten nodig is.

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

Aangezien muizen sociale dieren zijn zullen de dieren in groepen worden gehuisvest om zoveel mogelijk stress te voorkomen. Om stress zoveel mogelijk te verminderen zullen alle muizen voorafgaand aan infectie worden verdoofd. Alle dieren worden in een erkende faciliteit verzorgd met optimale omstandigheden en verzorging voor de dieren.

[

mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 augustus 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee