Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174167

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Reuma en vermoeidheid
1.2	Looptijd van het project	2 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Reuma; Ontstekingseiwitten; Vermoeidheid; Hersenen; Neurotransmitters

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ 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)

Maatschappelijk belang: Spondyloartritis (SpA) is een relatief veel voorkomende vorm van reuma, die wordt gekenmerkt door ontsteking en van de wervelkolom. Veel reumapatiënten, en i.h.b. SpA-patiënten, ervaren extreme vermoeidheid. In SpA spelen erfelijke factoren een rol. Ondanks de komst van betere geneesmiddelen, blijven helaas veel reumapatiënten last houden van extreme vermoeidheid. SpA komt in mannen meer voor dan in vrouwen, maar vrouwen met SpA hebben vaker last van vermoeidheid. Vermoeidheid zorgt voor een verminderde levenskwaliteit, hoog ziekteverzuim en een sterk verhoogd risico op arbeidsongeschiktheid bij reuma.

Probleem: *Er zijn op dit moment geen medicijnen die de extreme vermoeidheid bij reuma kunnen verhelpen.* Sterker nog, artsen en wetenschappers weten niet welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor de vermoeidheid bij reuma. Daarom heeft het Reumafonds besloten het hier beschreven onderzoek mogelijk te maken.

Hypothese: Bij de reumatische aandoening spondyloartritis (SpA) zorgt een chronische verhoging van ontstekingseiwitten voor veranderingen van signaalstoffen in de hersenen, waardoor vermoeidheid ontstaat.

Vraagstelling: (1) Kan een chronische ontsteking, zoals bij de reumatische aandoening SpA, fysieke en mentale vermoeidheid veroorzaken bij de rat? En is dit erger in vrouwelijke dieren dan in mannelijke dieren (2) Gaat deze vermoeidheid gepaard met een verschuiving in de balans tussen signaalstoffen in de hersenen van ratten?

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten meer inzicht te krijgen in de hersenmechanismen die verantwoordelijk zijn voor de veroorzaking van vermoeidheid bij reuma. Deze kennis is nodig om in de toekomst effectieve behandeling van vermoeidheid bij reuma mogelijk te maken.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek zijn over de looptijd van 2 jaar maximaal 256 ratten nodig.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De ratten ontwikkelen een specifieke vorm van reuma, die zich kenmerkt gewrichtsontstekingen in poten en wervelkolom. Verwacht wordt dat de dieren ook last hebben van vermoeidheid.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is gelijk voor alle dierproeven, omdat de geplande gedragstesten niet erg belastend zijn. Het is met name de reuma zelf die matig ongerief veroorzaakt.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment worden de ratten gedood. Verschillende weefsels, organen en hersenen 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.	Door de complexiteit van vermoeidheid bij reumatische aandoeningen hebben we een levend organisme nodig om de onderliggende (hersen)mechanismen van vermoeidheid in ratten met reuma te kunnen bestuderen. Er zijn geen *ex vivo* systemen beschikbaar die complexe interacties tussen immuuncellen, hersencellen en vermoeidheid bij een reumatische aandoening als SpA kunnen nabootsen. Helaas maakt dit de

	vervanging van proefdieren niet mogelijk.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Optimalisatie van het SpA-diermodel, door gebruik making van éénmalige immunisatie, heeft ervoor gezorgd dat alle dieren reuma krijgen (tegenover 30% in het spontane model) waardoor er veel minder dieren nodig zijn per experiment. Door immunisatie kunnen nu ook de vrouwtjesdieren reuma krijgen, wat voorheen niet lukte in het spontane model. Door mannetjes en vrouwtjes in de experimenten te gebruiken verminderen we tevens het fokoverschot.
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.	Immunisatie zorgt ervoor dat alle dieren reuma krijgen, en veroorzaakt tevens een versnelling van de ziekteontwikkeling, waardoor niet alleen minder dieren nodig zijn, maar ook de duur van een experiment verkort wordt wat leidt tot een kortere duur van het ongerief. Daarnaast werken we samen met onderzoekers uit het AMC die dit SpA-diermodel uitvoerig hebben geoptimaliseerd, waardoor onnodige fouten worden voorkomen en de kans op succesvol onderzoek sterk toeneemt.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden gecontroleerd op gewichtsverlies en zwelling van de poten. Als de dieren meer dan matig ongerief ondervinden, worden ze uit het experiment gehaald en gedood. Daarnaast zullen de ratten ook 1 keer per week gecontroleerd worden op complicaties die niet gerelateerd zijn aan het reuma in de ratten. Bij onvoorzien ongerief zal eerst overleg met de proefdierdeskundige plaatsvinden. Indien nodig worden deze dieren uit het experiment gehaald om verder lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee