



Niet-technische samenvatting 20174204

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Mechanismen van interleukine-10 geregleerde tolerantie in de darm
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie, voeding, microbiom

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)	De belangrijkste functie van de darm is opname van voedingsstoffen. Onschadelijke darmbacteriën, ook wel commensalen genoemd, leven in grote aantallen in onze darm en zijn cruciaal voor de vertering van het voedsel. Ons afweersysteem leert gedurende de eerste levensjaren om deze onschadelijke bacteriën en voedingsstoffen te accepteren en geen ontstekingsreactie te ontwikkelen. Dit proces wordt ontwikkeling van tolerantie genoemd. In sommige mensen ontstaan er fouten in de ontwikkeling van tolerantie voor voedsel en/of commensale bacteriën. De afweercellen gaan voedsel en/of commensalen zien als schadelijk en veroorzaken geleidelijk steeds meer weefselschade. Bijvoorbeeld de afweercellen van patiënten met Coeliakie herkennen gluten uit voedsel en
---	--

veroorzaken ernstige dunne darm ontsteking. Patiënten met de ziekte van Crohn of Colitis ulcerosa, hebben afweercellen die commensale bacteriën aanvallen. Deze chronische ziekten gaan nooit over en kunnen de darm zoveel beschadigen dat delen ervan verwijderd moeten worden. Het is van essentieel belang om te achterhalen waarom de ontwikkeling van tolerantie fout gaat in deze patiënten zodat we ook betere behandelingsstrategieën kunnen bedenken. In dit project onderzoeken wij hoe tolerantie voor voeding en commensalen tot stand komt. In eerder onderzoek hebben we aangetoond dat productie van de remmende stof interleukine-10 (IL-10) hier een essentiële rol in speelt.

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

De opbrengst van dit project is het identificeren van de cellen en cellulaire interacties die nodig zijn voor tolerantie ontwikkeling voor voeding en commensale darmbacteriën en hoe deze defect zijn gedurende chronische darm ontsteking. Met behulp van de verworven kennis uit onze ziektemodellen kunnen we *in vitro* testsystemen met patiënten cellen ontwikkelen om mogelijke nieuwe therapieën verder te testen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd worden in totaal 12.060 muizen gebruikt.

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

Om de rol van IL-10 in het ontstaan van tolerantie in de darm te onderzoeken zullen we tolerantie doorbreken. Dit zal (soms langzaam) leiden tot het ontwikkelen van darm-schade. Daarnaast zal een gedeelte van de dieren een bestraling krijgen en daarna een beenmergtransplantatie.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachte ernst is licht in 20% en matig in 80% van de dierproeven.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen.

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.

Voorafgaand *in vitro* onderzoek met humane cellen heeft uitgewezen dat antigeen presenterende cellen een belangrijke target zijn van IL-10. Zij werken samen met andere afweercellen en structurele weefselcellen zoals epitheel. Deze samenwerking is dusdanig complex dat geen enkel *in vitro* of *in silico* experiment in staat is om dit voldoende na te bootsen.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal

Voorafgaand aan een studieplan, wordt de benodigde groepsgrootte statistisch geschat. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (dezelfde erfelijke achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) wordt de

dieren wordt gebruikt.

benodigde groepsgrootte verder beperkt.

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.

Er zullen muizen gebruikt worden omdat alle reagentia om afweercellen en darmcellen te onderzoeken voor deze diersoort beschikbaar zijn. De muis modellen voor chronische darmontsteking geven een waarheidsgetrouw beeld van de diverse facetten van de ziekte in patiënten.

Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De gebruikte modellen van IL-10 gemedieerde tolerantie zijn uniek en zijn gericht op het specifiek bestuderen van de antigeen presenterende cel functie en de daaropvolgende tolerantie. De gebruikte chronische darminflammatie modellen zijn algemeen geaccepteerde preklinische diermodellen.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Door het toepassen van de aanbevelingen uit de Code of Practice Welzijnsbewaking zorgen we voor een optimale borging van het dierenwelzijn binnen de mogelijkheden van het onderzoek. Strengere criteria voor de toepassing van humane eindpunten zorgen ervoor dat dierenwelzijn niet ernstiger wordt aangetast dan onvermijdelijk is in het licht van de wetenschappelijke uitkomsten.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

27 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee