Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20184627

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Mechanismen en vernieuwende behandelingen in systemische sclerosis
1.2	Looptijd van het project	2018-2023 (5 jaar)
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Systemische sclerose, inflammatie, immuun cellen, verharding van de huid en de interne organen (fibrose)

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)

Systemische sclerose (SSc), ook wel sclerodermie, is een reumatische auto-immuunziekte waarvan de hoofdkenmerken ontsteking en fibrose zijn. Fibrose wordt gekenmerkt door toename van bindweefsel en littekenvorming in het weefsel van patiënten, bijvoorbeeld in de huid en longen. Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van de ziekte. Het doel van het onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de mechanismen die afweercellen gebruiken om het fibrose proces in gang te zetten en of we het afweersysteem kunnen reguleren om dit fibrose proces te dempen.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	SSc heeft een lang en pijnlijk ziekte beloop. Patiënten hebben extreme fibrose van de huid, waarbij ook de longen, slokdarm, nieren en hart - aangedaan kunnen zijn. De ziekte leidt tot een ernstige invaliditeit en vroege sterfte. De huidige medicatie is alleen gericht op het vertragen van het ziekteproces, er is geen genezing mogelijk. Het verkrijgen van nieuwe inzichten in de ontwikkeling van deze ziekte draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën. In dit onderzoek willen wij verschillende stoffen testen die het afweersysteem beïnvloeden om zo het fibrose proces te dempen. We willen deze stoffen testen in 2 verschillende muis modellen die het SSc ziektebeeld nabootsen. De uitgekozen stoffen zullen alleen in deze muis modellen gebruikt worden indien wij op basis van celkweek experimenten aannemelijk bewijs hebben van hun werking.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 7380 muizen in de komende 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In één van de modellen zullen de muizen meerdere keren per week, met een maximum van in totaal 28 dagen, injecties onder de huid krijgen met Bleomycine. Dit is een cytostaticum dat bij langdurige onderhuidse injecties, ontsteking en fibrose kan veroorzaken. Muizen zullen hierdoor matig ongerief ondervinden. In het andere model, Tsk1, zal er matig ongerief aanwezig zijn door het ontstaan van spontane fibrose.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	~56.8% mild: muizen zullen geen ontsteking of fibrose ontwikkelen. ~42.5% matig: muizen met fibrose en ontsteking. ~0.7% severe: muizen met ongerief vanwege een genetische wijziging..
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen na afloop van de experimenten gedood worden. Hierna wordt het bloed en verschillende organen (o.a. huid, longen, darmen, milt en lymfe knopen) verzameld om verder te gebruiken voor cel kweek en ex-vivo 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.	We doen zoveel mogelijk onderzoek met cellen uit het bloed van patiënten, maar om de uiteindelijke werking op het afweersysteem van de te testen stoffen te bepalen is een diermodel nodig. De manier waarop cellen door het lichaam bewegen en met elkaar in contact staan kan nog niet nagebootst worden in een kweekfles of door een computerprogramma
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We gebruiken zoveel mogelijk materiaal van elke muis, op deze manier reduceren wij het aantal dieren tot het minimum. Daarnaast investeren we veel tijd in het selecteren van de te gebruiken stoffen die we daadwerkelijk in de muizen willen testen, hierdoor testen we alleen de meest veelbelovende stoffen.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de	De gekozen modellen kunnen alleen in de muis uitgevoerd worden. Beide modellen reflecteren goed de fibrose zoals deze in patiënten met SSc

diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	plaatsvindt. De muizen kunnen naast fibrose ook ontsteking ontwikkelen in één van de modellen. De ziekte ontwikkelt zich in verschillende stadia, zoals ook in patiënten het geval is. Het bestuderen van de ziekte tijdens de vroege ontwikkeling van één van de modellen is een belangrijk onderdeel van het onderzoek, omdat hierop ingrijpen/behandelen definitieve schade aan weefsels zou kunnen voorkomen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De invloed en bijwerkingen van de injecties met Bleomycine op het gedrag en welzijn van de dieren wordt nauwlettend in de gaten gehouden en er zal ingegrepen worden indien nodig. In het Tsk1 model zal voorkomen worden dat de dieren ernstig ongerief ervaren door in een vroeg stadium, voor 15 weken, de dieren te doden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24 mei 2018
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee