



Niet-technische samenvatting 20186146

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	TNF-receptor 2 als target voor nieuwe Alzheimer medicatie.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	TNF- α , TNF receptor 2, ziekte van Alzheimer, Amyloid beta, neuroinflammatie

s**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 ziekte van Alzheimer (AD) is een specifieke vorm van dementie. Het ziekteproces bij AD is ingewikkeld omdat veel verschillende factoren tegelijkertijd betrokken zijn. In de hersenen van patiënten worden bijvoorbeeld eiwitafzettingen aangetroffen, maar het immuunsysteem speelt ook een grote rol. De signaalstof TNF-α wordt aangemaakt als het immuunsysteem geactiveerd wordt. Deze stof bindt in de hersenen aan 2 receptoren: TNF-R1 en TNF-R2. Binding aan TNF-R1 veroorzaakt vooral negatieve effecten, terwijl binding aan TNF-R2 zenuwcellen juist kan beschermen. In dit project onderzoeken willen we onderzoeken wat het effect van nieuwe stoffen die binden aan TNF-R2 is op AD. Hiervoor gebruiken we genetisch
---	--



veranderde muizen die het Alzheimer-eiwit amyloïd-bèta extra aanmaken, waardoor ze symptomen van AD vertonen.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | De ziekte van Alzheimer is een groot en groeiend probleem in onze maatschappij. We kennen nog steeds de oorzaak van deze ziekte niet en er is nog steeds geen goede behandeling. In dit project wordt kennis verzameld over het effect van positieve immuun cel activatie op de ziekte van Alzheimer. Dit wordt gedaan door stoffen te testen die binden aan de TNF receptor 2. Deze stoffen kunnen mogelijk worden doorontwikkeld tot een medicijn. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | In dit project zullen muizen worden gebruikt. Er is voor deze diersoort gekozen omdat we over genetisch veranderde muizen beschikken die door die veranderingen een aantal kenmerken van de ziekte van Alzheimer bezitten. Er zullen maximaal 511 muizen gebruikt worden. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | De dieren worden blootgesteld aan gedragstesten om bijvoorbeeld de functie van het geheugen te meten. Het nieuwe medicijn wordt op verschillende manieren toegediend aan de muizen, waaronder ook rechtstreeks in hersenen. Hiervoor zal narcose gebruikt worden. Sommige dieren moeten daarvoor een periode individueel gehuisvest worden. Uiteindelijk moeten de dieren geëuthanaseerd worden om hersen materiaal te verzamelen voor het meten van de effecten op de hersenen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De meeste gedragstesten veroorzaken nauwelijks ongerief, anders dan de stress die een nieuwe omgeving en hanteren met zich meebrengen. Er is een test die tot matig ongerief kan veroorzaken, de Morris water maze. Daarnaast moeten sommige dieren operaties ondergaan en wordt het nieuwe medicijn geïnjecteerd. Dit kan ook matig ongerief veroorzaken. De combinatie van alle handelingen in een individuele muis veroorzaakt maximaal matig ongerief. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren moeten worden opgeofferd omdat in de hersenen, het bloed en in de organen markers voor (zenuwcel) ontstekingen en eiwit ophopingen die relevant zijn voor de ziekte van Alzheimer geanalyseerd zullen worden. |

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 | In dit experiment willen we onderzoeken wat het effect is, van een stof die TNF-R2 stimuleert, op de vorming van amyloïd-beta eiwit stapelingen en geheugen. Daarvoor is een intact dier nodig en deze experimenten kunnen nog niet vervangen worden door computer simulaties of in vitro experimenten. |
|-----|--|---|



gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

In dit project passen we verschillende strategieën toe om het aantal dieren zoveel mogelijk te verminderen. We gebruiken statistische technieken om van tevoren zo goed mogelijk in te schatten hoeveel dieren we nodig hebben. We gebruiken een getrapte aanpak waardoor we eerst testen hoe we de nieuwe stof het beste in de hersenen kunnen krijgen voor we langdurige toediening en de effecten op AD-symptomen gaan meten.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

We maken gebruik van muizen die genetisch veranderd zijn zodat ze kenmerken van de ziekte van Alzheimer hebben. We kiezen voor deze muizenstam en de gekozen uitleesparameters, omdat we daar al veel ervaring mee hebben, waardoor opstartproblemen voorkomen worden. Ook hebben we onze protocollen voor de gedragstesten zoveel mogelijk geoptimaliseerd om stress en ongerief te voorkomen. Waar nodig maken we gebruik van pijnstilling en narcose om het ongerief voor de muizen zoveel mogelijk te beperken.

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

De muizen worden in geschikte omstandigheden gehouden met kooiverrijking, zoals nestmateriaal. Zolang dat kan worden dieren in groepen gehuisvest. De muizen worden regelmatig gemonitord op welzijn. Als de dieren te veel vechten worden ze op tijd uit elkaar gehaald. Als dieren ziek worden zullen ze gedood worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20-09-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

