

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Autoimmunitet van het zenuwstelsel
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Autoimmunitet, zenuwstelsel, myastenia gravis, immunisatie, immuun-therapie

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)
- Recent is bewijs gevonden dat auto-immuun antistoffen ook syndromen van het centraal zenuwstelsel kunnen veroorzaken zoals schizofrenie. Hierbij kunnen auto-antilichamen bijvoorbeeld niet alleen spieren of gewrichten aantasten, maar ook neurologische en neuropsychiatrische symptomen veroorzaken. De ziektemechanismen van auto-antilichamen in het zenuwstelsel zijn echter nog niet goed bekend. Dit project zal deze auto-antilichamen van het zenuwstelsel karakteriseren in patiënten, nieuwe doelwitten identificeren en nieuwe behandelingen voor deze patiënten testen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Patiënten met neurologische of psychiatrische aandoeningen zullen door betere identificatie van deze antilichamen beter behandeld kunnen worden. Verder verwachten we dat door identificatie van nog onbekende auto-antilichamen meer kennis over auto-immuun ziekten verkregen wordt hetgeen een adequate behandeling ten goede komt. Voor sommige auto-immuunziekten zijn er nu zelfs helemaal geen behandelingen beschikbaar. Concreet worden in dit project nieuwe diagnostische testmethodes als basis voor nieuwe therapieën ontwikkeld.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project zullen muizen, ratten en konijnen gebruikt worden. Wij schatten maximaal 5128 dieren, waarvan 3294 ratten, 1744 muizen, en 90 konijnen nodig te hebben over een periode van 5 jaar.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren kunnen bijwerkingen krijgen van de te testen medicatie en hiervan stress ondervinden; de chirurgische ingrepen kunnen eveneens stress veroorzaken. Daarnaast zullen de dieren ongerief ondervinden van de immunisatieprocedure alsmede van de symptomen/effecten van auto-immuunziekten. Ook van de gebruikte gedragstesten zullen de dieren ongerief ondervinden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Zoals beschreven in de bijlagen ondervinden alle dieren ongerief van mild tot matig en een deel ernstig (een maximum van 39 % muizen, 13,3 % totale hoeveelheid dieren). Neurologische en bewegingstesten (matig ongerief), de immunisatie met Complete Freund's Adjuvant (matig ongerief), herhaaldelijke Complete Freund's Adjuvant immunisaties inclusief voetzool-immunisaties (ernstig ongerief) en het doorsnijden van de zenuw aan een poot (matig-ongerief). Omdat de stoornis gedurende de tijd ontwikkelt kan het, eventuele, ernstige ongerief vroegtijdig geobserveerd worden. Wanneer het ongerief vordert zullen de dieren de humane eindpunten bereiken en opgeofferd worden. Hierdoor zal het merendeel van de dieren geen ernstig ongerief ondervinden.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het project zullen de dieren worden geëuthanaseerd waarna het weefsel wordt geanalyseerd.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije	Er zijn nog geen alternatieve modellen beschikbaar die complex genoeg zijn om de interactie tussen alle factoren (o.a. zenuwstelsel en immuunsysteem) te bestuderen. Daarnaast is het nodig om klinische effecten aan te tonen en de bijwerkingen te bestuderen, voordat een nieuw medicijn toegepast kan worden op de mens. Indien er alternatieve methodes beschikbaar zijn (zoals
---	--

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

hybridoma cellijnen of expressievectoren) voor de productie van antistoffen zullen wij hiervan gebruik maken.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische methodes worden toegepast om zo weinig mogelijk dieren te gebruiken. Tussentijdse analyses worden uitgevoerd om het aantal proefdieren zo klein mogelijk te houden. Go/no-go momenten zijn op verschillende momenten ingepland voor het vermijden van onnodige experimenten.

4.3 **Verfijning**

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

De diersmodellen voor myasthenia gravis, een autoimmuun ziekte waarbij auto-antilichamen receptoren aanvallen in de neuromusculaire junctie met voornaamste resultaat een verzwakt en vermoeid ziektebeeld, zijn goed gevalideerd als auto-immuun ziektemodel en voor het testen van medicijnen voor deze ziekte. De onderzoekers hebben veel ervaring in het werken met dit model en de gebruikte methodes. Andere diersmodellen zullen nieuw ontwikkeld worden. Afhankelijk van verwachte symptomen/phenotype/parameters zullen wij de meest geschikte diersoort/species kiezen. Konijnen worden alleen gebruikt voor het opwekken van antilichamen. Dit diersmodel is het meest gebruikt omdat het immuunsysteem van konijnen voordelen heeft ten opzichte van dat van knaagdieren. De immunoreactie geeft een breder spectrum en meer specifieke antistoffen.

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

Er wordt pijnstilling en anesthesie gebruikt om ongerief te verminderen. Indien dieren meer ongerief vertonen dan verwacht, wordt het experiment voortijdig beëindigd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-01-2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging, een deel van de dieren zal ernstig ongerief ondergaan.