

Inventaris Wob-verzoek W21-04										
9345		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Aanvraagformulier, d.d. 7 februari 2020				x		x		x	
2	NTS	x								
3	Projectvoorstel				x		x		x	
4	Bijlage				x				x	
5	Ontvangstbevestiging en factuur, d.d. 10 februari 2020				x		x		x	
6	Interne e-mail inzake ontvangst van aanvraag, d.d. 10 februari 2020				x		x		x	
7	Verzoek intrekking aanvraag (postversie), d.d. 23 oktober 2020				x		x		x	
8	Begeleidende e-mail van CCD inzake bevestiging van intrekking aanvraag, d.d. 26 januari 2021				x		x		x	
9	Bevestigingsbrief CCD inzake intrekking, d.d. 26 januari 2021				x		x		x	



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10.2.g <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>10.2.g</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>10.2.e</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>10.2.g</td></tr><tr><td>Straat en huisnummer</td><td rowspan="4">10.2.g</td></tr><tr><td>Postbus</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td></tr><tr><td>IBAN</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>10.2.g</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	10.2.g	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e	KvK-nummer	10.2.g	Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus	Postcode en plaats	IBAN	Tenaamstelling van het rekeningnummer	10.2.g		
Naam instelling of organisatie	10.2.g																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e																
KvK-nummer	10.2.g																
Straat en huisnummer	10.2.g																
Postbus																	
Postcode en plaats																	
IBAN																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	10.2.g																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1"><tr><td>Straat en huisnummer</td><td rowspan="4">10.2.g</td></tr><tr><td>Postbus</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td></tr><tr><td>IBAN</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>10.2.g</td></tr></table>	Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus	Postcode en plaats	IBAN	Tenaamstelling van het rekeningnummer	10.2.g								
Straat en huisnummer	10.2.g																
Postbus																	
Postcode en plaats																	
IBAN																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	10.2.g																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>10.2.e</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>Senior scientist</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>ASD</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td rowspan="2">10.2.e</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	Senior scientist		Afdeling	ASD		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	Senior scientist																
Afdeling	ASD																
Telefoonnummer	10.2.e																
E-mailadres																	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td></td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| (Titel) Naam en voorletters | | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | | |
| Afdeling | | |
| Telefoonnummer | | |
| E-mailadres | | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|----------------|
| Startdatum | 01 - 05 - 2020 |
| Einddatum | 01 - 05 - 2025 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|----------------|
| Naam DEC | DEC 10.2.g |
| Postadres | Postbus 10.2.g |
| E-mailadres | dec@10.2.g |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1389,00 Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam	10.2.e
Functie	Adjunct Directeur
Plaats	10.2.g
Datum	07 - 02 - 2020
Handtekening	



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak |
| 1.2 Looptijd van het project | Ingang mei 2020, duur 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM), Antistoffen, geneesmiddel, therapie, diermodel, hersenen |

2 Categorie van het project

- | | |
|---|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek |
| | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding |
| | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek |
| <input type="checkbox"/> 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) | Acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) is een auto-immuunziekte van de hersenen die leidt tot spierzwakte en verminderde mobiliteit. ADEM is daarom een acute invaliderende ziekte. ADEM is verwant aan multiple scleroses (MS) waarbij onderdelen van het eigen centraal zenuwstelsel het doelwit vormen van het immuunsysteem. Dit gebeurt door de aanwezigheid van antistoffen tegen deze onderdelen in de hersenen. Het is niet precies bekend waarom je afweersysteem plotseling je eigen lichaam aanvalt. Deze ziekte treedt bij jonge kinderen op. Een deel van de kinderen met ADEM ontwikkelt uiteindelijk MS. De behandeling van ADEM bestaat uit het remmen van de ontstekingsreactie, maar de oorzaak wordt niet aangepakt. De huidige medicijnen zijn in beperkte mate effectief. Er is nog steeds een grote behoefte aan effectievere en veiligere middelen. Om geneesmiddelen in de preklinische fase te kunnen testen, zijn goede diermodellen nodig. |
|---|--|

In het project zetten we eerst een model voor ADEM in de resusmakaak op waarna we dit model kunnen inzetten voor onderzoek naar nieuwe medicijnen tegen de ziekte. ADEM is een ziekte waarin de twee meest complexe systemen in het menselijk lichaam (het afweersysteem en het centraal zenuwstelsel) betrokken zijn. Deze complexe wisselwerking tussen beide systemen kan met de huidige stand van de techniek niet zonder gebruik van levende dieren worden gemodelleerd. Voor dit onderzoek gebruiken wij een aap model waarbij auto-immuun reacties in het brein worden geïnduceerd, door antistoffen tegen onderdelen onder narcose in de hersenen te injecteren.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Wetenschappelijk is het van belang om meer inzicht te krijgen in de oorzaak van het ontstaan van ADEM. Maatschappelijk zal dit model helpen bij het valideren van geneesmiddelen die worden ontwikkeld voor ADEM. Daarmee draagt dit project direct bij aan de selectie van veelbelovende medicijnen voor klinische studies in de mens.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal 48 resusmakaken in de gehele looptijd van het project.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Sufheid en misselijkheid als gevolg van de narcose. Ziekteverschijnselen behorend bij ADEM, bijvoorbeeld het verlies van neurologische functies.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het cumulatieve ongerief wordt ingeschat als matig.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na afloop geëuthaniseerd, zodat de weefselschade in de hersenen bestudeerd kan 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 gebruikt kunnen worden.
- Nieuwe therapieën voor ADEM kunnen niet direct in de mens worden getest, omdat dit te veel risico's met zich meebrengt, zoals het verergeren van de ziekte. Omdat ADEM wordt veroorzaakt door complexe interacties tussen het centrale zenuwstelsel en het gehele afweersysteem in combinatie met omgevingsfactoren, kunnen huidige proefdiervrije alternatieven niet worden gebruikt.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Door literatuuronderzoek, internationale samenwerking, preselectie van alleen meest veelbelovende kandidaat-therapieën, berekening van het aantal benodigde dieren per groep op basis van eerdere resultaten uit soortgelijke experimenten, waar mogelijk combinatie van doel- /vraagstellingen met gedeeld gebruik van controlegroepen. In een voorstudie is de binding van het

te gebruiken antistof tegen het weefsel in de hersenen van de resusaap reeds gevalideerd.

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.

Om medicijnen te testen is het belangrijk dat de dieren zoveel mogelijk op mensen lijken, qua afweersysteem en anatomie van de hersenen. Het antistof dat van belang is bij deze ziekte komt overeen met het antistof in de resusaap. Bovendien blijkt uit een voorstudie dat het antistof afkomstig van ADEM patiënten ook herkend wordt in de resusaap.

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

Training van dieren, sedatie voor bloedafname, narcose voor de injectie in de hersenen, dagelijkse observatie, klinische registratie, euthanasie op basis van humane eindpuntcriteria.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Format

Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie

1.3 Vul de titel van het project in.

Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak.

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 of het welzijn van mens of dier

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 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.

- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Auto-antilichamen in inflammatoire ziekten van het centraal zenuwstelsel

Auto-immuunziekten zijn aandoeningen waarbij onderdelen van het eigen lichaam het doelwit zijn van het immuunsysteem. Het spectrum van auto-immuunziekten die de isolatie rondom de zenuwuitlopers (myelineschede) in het centraal zenuwstelsel (CZS) afbreken, vallen onder de noemer Acquired Demyelinating Syndrome (ADM). De myeline zorgt ervoor dat signalen tussen cellen sneller worden doorgegeven. Het kenmerk van ADM-gerelateerde ziekten is dat als gevolg van de schade aan de myelineschede, de zenuwgeleiding is aangetast. Een bekend voorbeeld is de chronische ziekte Multiple sclerosis (MS). ADEM is een minder bekende vorm, die voorkomt bij kinderen van gemiddeld 5 jaar oud [1, 2]. ADEM is een acute, meestal monofasische ziekte die zich over het hele zenuwstelsel verspreidt (gedissemineerd). ADEM kan spontaan verbeteren, maar bij meer dan 50% van de kinderen die met ADEM gediagnosticeerd zijn, ontwikkelt zich uiteindelijk MS.

De meest voorkomende symptomen van ADEM zijn vermoeidheid, verwardheid, evenwichtsproblemen, wazig of dubbelzien, verminderde mobiliteit, spierzwakte, stijfheid, en onhandigheid en slepen van de benen (meestal asymmetrisch). Kenmerkend voor deze ziekte is het acuut ontstaan van deze neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaakt door ontstekingen op meerdere plaatsen in de hersenen.

Bij meer dan 50% van de kinderen met ADEM, maar ook in een deel van de patiënten met MS, worden antilichamen tegen Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) gevonden [3,4]. MOG is een eiwit dat op de myelineschede zit. Alhoewel in proefdieren is aangetoond dat alleen antilichamen die binden aan MOG in z'n natuurlijke, niet lineaire vorm, demyeliniserend zijn [5], is onbekend of de anti-MOG antilichamen die in patiënten worden gevonden, de oorzaak zijn van de ziekte, of het gevolg.

Het is niet precies bekend waarom het afweersysteem plotseling myeline aanvalt. ADEM wordt vaak geassocieerd met een voorafgaande infectie of vaccinatie. De hypothese is dat tijdens het bestrijden van een infectieziekte je afweersysteem afweerstoffen aanmaakt tegen onderdelen van het virus of de bacterie. Als zo'n onderdeel sterk lijkt op je eigen myeline, kan je afweersysteem zich vergissen en denken dat dit ook een ziekteverwekker is.

Er is geen specifieke behandeling voor ADEM. De behandeling van ADEM bestaat uit het algemeen remmen van de ontstekingsreactie met bv het hormoon methylprednisolon. Wanneer deze behandeling niet werkt, wordt een hoge dosis van het antistof gammaglobuline (een soort immunoglobuline) toegediend via een infuus gedurende enkele dagen waardoor eveneens ontstekingen in het algemeen kunnen worden afgeremd, maar de oorzaak wordt niet aangepakt. Een gerichtere aanpak zal de behandeling sterk kunnen verbeteren. Om deze ziektes beter te leren begrijpen, en om geneesmiddelen in de preklinische fase te kunnen testen, zijn goede diermodellen nog steeds nodig.

Diermodellen

Diermodellen voor ADM-gerelateerde ziekten vallen onder de noemer Experimenteel Autoimmuun Encefalomyelitis (EAE). Er zijn vele verschillende modellen in meerdere diersoorten, die elk een deel van het ADM spectrum bestrijken en die elk hun eigen waarde hebben.

Dit onderzoek richt zich op de vraag of de anti-MOG antilichamen die gevonden worden in patiënten, ook een oorzakelijk verband hebben met de ziekte. De meerderheid van de anti-MOG antistoffen gevonden in patiënten, bindt aan specifieke epitopen die niet aanwezig zijn in het MOG van de muis [6]. Deze epitopen zijn grotendeels wel aanwezig in het MOG van de non-humane primaten [7].

Er zijn binnen het instituut waar dit onderzoek uitgevoerd zal worden verschillende vergelijkbare modellen opgezet in zowel marmoset als in resusmakaken die beiden ingezet worden om fundamentele vragen te adresseren en om kandidaatgeneesmiddelen te testen [8, 9].

In de marmoset heeft het model met anti-MOG antilichamen zich ontwikkeld van een acute ziekte, via steeds mildere inductieprotocollen, naar een meer chronische ziekte [10-12].

In de resusmakaak is het model, waarbij immunisatie met recombinant humaan myeline oligodendrocyte glycoproteïne (rhMOG) nog steeds plaatsvindt met Complete Freund's Adjuvant (CFA), erg robuust en heeft een zeer hoge incidentie, en in alle gevallen zijn anti-MOG antistoffen aanwezig [13, 14]. Dit model gaat gepaard met een zich vrij acuut ontwikkelende inflammatie van het brein, die lijkt op de acute inflammatiefase ADEM. Immunisatie met rhMOG in Incompleet Freund's Adjuvant (IFA, een mild adjuvant met beperkte bijwerkingen) leidde maar tot ziekte incidentie in slechts twee van de vijf resusmakaken [15]. Het bleek dat de aanwezigheid van anti-MOG antistoffen zeer sterk gecorreleerd was met de aanwezigheid van ziekte verschijnselen ([15] en ongepubliceerd).

Om deze redenen wordt in deze aanvraag het demyeliniserende effect van de anti-MOG antistoffen van patiënten onderzocht in de resusaap. Het verschil met het EAE resusaap model is dat er in het voorgestelde model niet geïmmuniseerd wordt met MOG-eiwit, maar dat het MOG-antilichaam direct in het dier wordt geïnjecteerd. Het gaat daarom niet om de actieve immunisatie zoals bij de voorgaande inductiemodellen, maar meer om de vraag waarom bepaalde antistoffen pathogeen zijn en daardoor de ziekte induceren. Uiteindelijk gaat het om de vraag hoe dit voorkomen kan worden waardoor de patiënten genezen. Belangrijk hierbij is dat de humane antilichamen tegen MOG ook het resusaap-MOG herkennen. Hiervoor is een voorstudie uitgevoerd waarbij het antilichaam afkomstig van patiënten in verschillende concentraties is toegevoegd aan geïsoleerde myeline van de resusaap. Er is een duidelijke dosisafhankelijke binding met het resusmyeline waargenomen waaruit blijkt dat het humane antilichaam het epitooop in de resusaap herkent.

Van de anti-MOG antistoffen, geïsoleerd uit patiënten, zijn monoklonale antistoffen gemaakt.

In deze aanvraag wordt onderzocht of de perifere aanwezigheid van de uit patiënten geïsoleerde MOG-antistoffen na het compromitteren van de bloed-hersen barrière een ziekte-inducerend effect heeft in het diermodel. In patiënten met ADEM zijn antilichamen tegen MOG aangetoond in het bloed [16,17]. De aanwezigheid van MOG antilichamen in bloed leidt niet vanzelfsprekend tot ADEM. Pas als deze antilichamen de bloed-hersen barrière weten te passeren ontstaat de ziekte ADEM [1]. Hoe dit in patiënten gebeurt is onbekend, maar mogelijk dat een infectie of vaccinatie hierbij een rol speelt.

Het compromitteren van de bloedhersen barrière bij het diermodel is mogelijk door perifere T-cellen te activeren door gelijktijdige toediening van pertussis toxoid [18,19]. Hierdoor wordt de bloed-hersen barrière geopend en kan het toegediende MOG antilichaam de hersenen bereiken. Aangezien bij het EAE-model de antilichamen tegen MOG de afbraak van het myeline veroorzaken, wordt verwacht dat, zodra het antistof in de hersenen komt, eveneens afbraak van het myeline zal plaatsvinden, leidend tot de typische symptomen zoals vermoeidheid, evenwichtsproblemen, verminderde mobiliteit, spierzwakte, stijfheid, en slepen van de benen. Op deze vergelijkende manier kan het ziektebeeld worden geïnduceerd in de resusaap en kunnen we de specifieke invloed van het

antilichaam op het ziektebeeld vaststellen. Dit geeft nieuwe mogelijkheden voor het vinden van aanknopingsmogelijkheden voor behandeling.

Indien het mogelijk is om door toediening van de anti-MOG antistoffen een op ADEM gelijkende ziekte te induceren, dan kan dit model gebruikt worden voor het testen van therapieën. Het biedt bovendien de mogelijkheid om het model uit te breiden naar andere antistof gemedieerde demyeliniserende ziekten. Bijvoorbeeld bij de ziekte Neuromyelitis Optica, waarbij antistoffen tegen aquaporine-4 worden gevonden. Op dit moment is er geen diersmodel beschikbaar voor deze antistof gemedieerde demyeliniserende ziekten. Mogelijke behandelingen bestaan uit het remmen van complement, of het remmen van andere componenten in de ziektecascade. Een andere mogelijkheid tot therapie zou zijn om de binding van het pathogene anti-MOG antistof te blokkeren door een antistof te ontwikkelen die deze binding voorkomt, zoals ook is aangetoond in het Experimenteel Autoimmuun Myasthenia Gravis model [20].

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Het doel van dit project is om de rol van MOG-antilichamen bij het ontstaan van ADEM te onderzoeken. Daarnaast zal in dit nieuwe resusmakaakmodel voor ADEM, de effectiviteit van kandidaat-geneesmiddelen tegen ADEM onderzocht worden.

Het instituut waar dit onderzoek zal worden uitgevoerd heeft in de afgelopen 20 jaar grote expertise opgebouwd op het gebied van het uitvoeren van vergelijkbare studies in de marmoset [21-29] en resusmakaak [9,30]. Verder is in dit model ook gevonden dat auto-immuunresponsen die zich richten op oligodendrocyte specifieke protein, specifieke oog-gerelateerde klinische verschijnselen kunnen veroorzaken die sterk lijken op de verschijnselen bij optische neuritis [31].

Het instituut waar deze studies zullen worden uitgevoerd heeft beschikking over een grote fokkolonie van resus makaken. Op het instituut is de infrastructuur en de expertise aanwezig om deze studies veilig, op DM-2 en ML-2 niveau, en binnen de gestelde termijn uit te kunnen voeren.

Referenties

1. Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U, Krumbholz M, Kuempfel T, Blaschek A, Stark W, Gärtner J, Pohl D, Rostasy K, Weber F, Forne I, Khademi M, Olsson T, Brilot F, Tantsis E, Dale RC, Wekerle H, Hohlfeld R, Banwell B, Bar-Or A, Meinl E, Derfuss T. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):580-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318228c0b1.
2. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol*. 2019 Jul 3. pii: S0887-8994(18)31161-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017.
3. Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. *Neuropediatrics*. 2019 Oct;50(5):273-279. doi: 10.1055/s-0039-1693152.
4. Peschl, P. et al. (2017) Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol* 8, 529.

5. Mathey E, Breithaupt C, Schubart AS, Linington C. Commentary: Sorting the wheat from the chaff: identifying demyelinating components of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-specific autoantibody repertoire. *Eur J Immunol.* 2004 Aug;34(8):2065-71.
6. Mayer MC, Breithaupt C, Reindl M, Schanda K, Rostásy K, Berger T, Dale RC, Brilot F, Olsson T, Jenne D, Pröbstel AK, Dornmair K, Wekerle H, Hohlfeld R, Banwell B, Bar-Or A, Meinl E. Distinction and temporal stability of conformational epitopes on myelin oligodendrocyte glycoprotein recognized by patients with different inflammatory central nervous system diseases. *J Immunol.* 2013 Oct 1;191(7):3594-604.
7. 10.2.e en 10.2.g
8. 10.2.e en 10.2.g
9. 10.2.e en 10.2.g
10. 10.2.e en 10.2.g
11. 10.2.e en 10.2.g
12. 10.2.e en 10.2.g
13. Kerlero de Rosbo, N. et al. (2000) Rhesus monkeys are highly susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein: characterisation of immunodominant T- and B-cell epitopes. *J Neuroimmunol* 110 (1-2), 83-96.
14. 10.2.e en 10.2.g
15. 10.2.e en 10.2.g
16. Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, Collongues N, Chanson JB, Sanderson NS, Lindberg RL, Kappos L, de Seze J, Derfuss T. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation.* 2015 Mar 8;12:46. doi: 10.1186/s12974-015-0256-1.
17. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019 Feb;15(2):89-102. doi: 10.1038/s41582-018-0112-x. Review.
18. Hofstetter HH, Grau C, Buttman M, Forsthuber TG, Gaupp S, Toyka KV, Gold R The PLPp-specific T-cell population promoted by pertussis toxin is characterized by high frequencies of IL-17-producing cells. *Cytokine.* 2007 Oct;40(1):35-43.
19. Bruckener KE, el Baya A, Galla HJ, Schmidt MA. Permeabilization in a cerebral endothelial barrier model by pertussis toxin involves the PKC effector pathway and is abolished by elevated levels of cAMP. *J Cell Sci.* 2003;116:1837-1846.
20. Losen M, Labrijn AF, van Kranen-Mastenbroek VH, Janmaat ML, Haanstra KG, Beurskens FJ, Vink T, Jonker M, 't Hart BA, Mané-Damas M, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, van der Esch E, Schuurman J, de Baets MH, Parren PWHI. Hinge-deleted IgG4 blocker therapy for acetylcholine receptor myasthenia gravis in rhesus monkeys. *Sci Rep.* 2017 Apr 20;7(1):992.
21. 10.2.e en 10.2.g
22. 10.2.e en 10.2.g
23. 10.2.e en 10.2.g
24. 10.2.e en 10.2.g
25. 10.2.e en 10.2.g

27. 10.2.e en 10.2.g

28. 10.2.e en 10.2.g

29. 10.2.e en 10.2.g

30. 10.2.e en 10.2.g

10.2.e en 10.2.g

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Wetenschappelijk

Een hoog percentage kandidaat geneesmiddelen overleeft de vertaling van knaagdiermodel naar de, aan ADEM verwante, MS patiënt niet. Een belangrijke oorzaak daarvoor is de kloof tussen de in het preklinisch onderzoek veel gebruikte modellen in SPF knaagdieren en de patiënt.

De ziekte modellen in apen worden algemeen beschouwd als een relevante overbrugging van deze kloof. Onderzoek in het resus ADEM model kan bv. nieuwe inzichten verschaffen in de acute fase van de ziekte dat kenmerkend is voor ADEM, waarvoor op dit moment nog geen enkele effectieve medicatie bestaat. Dit onderzoek richt zich in eerste instantie op de vraag of de anti-MOG antilichamen die gevonden worden in patiënten, ook een oorzakelijk verband hebben met de ziekte. Uit een *in vitro* voorstudie blijkt dat het humane antilichaam tegen MOG bindt aan het resusaap myeline. Dit is een belangrijk gegeven om met de resusaap verder te gaan. Bij knaagdieren treedt er geen binding op met het humane antilichaam.

Maatschappelijk

Voor de mens is iedere vooruitgang in de behandelingsmogelijkheden van auto-immuunziektes zoals ADEM van groot belang. Ofschoon de incidentie van ADEM niet hoog is, ontwikkelt een groot deel van deze patiënten de ziekte MS. De jaarlijkse kosten voor de zorg en behandeling van MS patiënten liggen tussen 500 en 700 miljoen euro. De ziekte ADEM treft vooral kinderen. De belasting voor de familie en het kind is erg groot. Hoewel veel kinderen van deze aandoening genezen, ontwikkelt ongeveer 50 % een verwante ziekte zoals MS of Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). NMOSD is een variant van ADEM waarbij vooral het myeline van de oogzenuw en van het ruggenmerg wordt aangetast.

ADEM kan de ontwikkeling van de kinderen ernstig verstoren. Zelfs na het revalidatieproces kunnen er blijvende klachten bestaan zoals krachtverlies, problemen met het zicht, of epilepsie. Maar ook verlies van concentratie en aandacht en verminderde snelheid in informatieverwerking. Vaak ontwikkelen deze kinderen ook gedragsveranderingen zoals een verhoogde prikkelbaarheid, en zijn dan sneller boos of verdrietig.

Deze klachten kunnen een sterke invloed hebben op het verdere leven van deze kinderen wat leidt tot een verminderde kwaliteit van leven. Tevens bestaat er een grote kans dat zij later in het leven MS ontwikkelen.

Er is dringend behoefte aan een veilige en effectieve behandeling van ADEM bij deze jonge kinderen om erger te voorkomen. De huidige therapieën tegen ADEM werken slechts alleen ontstekingsremmend. Omdat blijvende schade te voorkomen, is het van belang om in een vroeg stadium dit ziekteproces te onderdrukken.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

In het voorgestelde model wordt onderzocht of de perifere aanwezigheid van MOG-antilichamen in het bloed na het openstellen van de bloed-hersens barrière via T-cel activatie (via toediening van pertussis toxin) een ziekte-inducerend effect heeft. Hiervoor is gekozen omdat in gezonde mensen de antilichamen in het bloed zijn aangetoond. Er is een vermoeden dat er eerst een situatie moet ontstaan waardoor de bloed-hersens barrière wordt opgebroken waardoor de antilichamen de hersenen kunnen bereiken. Daarom ontstaat ADEM vaak na een infectie of een vaccinatie. Hiervoor worden 5 dieren per groep ingezet. In een groep resusmakaken zal alleen het MOG-antilichaam, zonder verdere T-cel activatie, intraveneus worden toegediend. Verwacht wordt dat deze dieren geen ziekteverschijnselen zullen krijgen. Bij de andere groep wordt ook het MOG-antilichaam intraveneus toegediend waarbij de dieren gelijktijdig worden geïnjecteerd met pertussis toxin om de bloed-hersens barrière open te breken. Indien het antilichaam de bloedhersen barrière passeert, verwachten wij dat er symptomen zullen optreden. Wij richten ons op inductie-efficiëntie van minimaal 3 uit de groep van 5 apen. Via deze stap kan worden aangetoond dat het anti-MOG antilichaam alleen schade aanricht zodra het in de hersenen komt.

Om van te voren vast te stellen dat het anti-MOG antilichaam in de hersenen inderdaad ADEM zal veroorzaken, en om het meest efficiënte antilichaam te selecteren voor het opzetten van het model, wordt voorafgaand bij enkele dieren onderzocht of inductie van ADEM inderdaad optreedt indien het antilichaam zich in de hersenen bevindt. Toediening gebeurt met een intrathecale injectie. Hiervoor worden twee patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen uit twee verschillende patiënten getest (n=3 per antilichaam). Deze worden intrathecally in het liquor toegediend gecombineerd met complement om het proces te versterken. Het effect op het optreden van ziekteverschijnselen en de pathologie zal worden onderzocht. De intrathecale injectie in het liquor wordt na 28 dagen herhaald bij de dieren die geen symptomen vertonen. Mocht er in de daarop volgende 28 dagen nog steeds geen effect waarneembaar zijn dan zal gecontroleerd worden of het antilichaam wel in de hersenen aanwezig is. Als dat wel het geval is dan veroorzaakt kennelijk de aanwezigheid van antilichamen in de hersenen niet het ziektebeeld en wordt de studie gestopt. Dit is een GO/noGO moment in de studie. Indien wel het gewenste effect optreedt, zal het meest optimale patiënt-afgeleide monoklonale antilichaam in de verdere studie worden gebruikt. Deze stap is nodig om vast te stellen dat de aanwezigheid van de MOG-antilichamen in de hersenen inderdaad symptomen van ADEM en demyelinisatie veroorzaakt en wordt tevens gebruikt om het meest effectieve patiënt-afgeleide antilichaam te selecteren.

De dosis anti-MOG wordt vastgesteld door extrapolatie van muizenstudies en kennis uit eerdere EAE apenstudies waarbij anti-MOG in de hersenen is gemeten.

Indien een werkend model is verkregen voor de inductie van het klinische beeld van ADEM door of de perifere toediening, zullen therapie-evaluatiestudies worden uitgevoerd, waarin één groep makaken dient als controle en een groep wordt behandeld met de te testen therapie (n=6-8 / groep).

In de studies zal gekeken worden naar de klinische score, de pathologie in het centrale zenuwstelsel en naar het immuunsysteem in bloed en lymfoïde organen.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Anti-MOG antistof-geïnduceerd ADEM in de resusmakaak:

Bij de apen wordt het antilichaam tegen het MOG eiwit systemisch geïnjecteerd samen met pertussis toxin om de bloed-hersen barrière te openen. Hierdoor kan het antilichaam in de hersenen de eiwitten in de myeline “aanvallen”. De dieren zullen dagelijks worden geobserveerd op klinische symptomen behorend tot ADEM. Tijdens de dierproef zal er regelmatig bloed worden afgenomen. Aan het eind van de studie of wanneer het humane eindpunt is bereikt, worden de dieren geëuthanaseerd waarna het centrale zenuwstelsel wordt onderzocht op de pathologie behorende bij ADEM. In de lymfoïde organen wordt de immunrespons onderzocht en wanneer mogelijk wordt ook gekeken naar de werking van de therapie.

De therapieën moeten aan de volgende criteria voldoen alvorens ze worden getest in het ADEM model:

1. Het kandidaatmedicijn mag niet toxisch zijn in die zin dat het fatale gevolgen kan hebben. Vóórdat het in het aapmodel wordt gebruikt moet het eerst uitgebreid *in vitro* (celkweek) of in kleine proefdieren getest zijn op de afwezigheid van toxiciteit.
2. De therapie is in de regel ontwikkeld voor een humaan doel/target, maar zal ook kruisreactief moeten zijn met het doel in de aap.
3. De therapie moet specifiek zijn voor primaten en daardoor niet in een lagere diersoort getest kunnen worden of de therapie kan niet afdoende worden getest in een ander diersoort vanwege het niet-representatief zijn van deze diermodellen voor de specifieke therapie.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Een therapie kan meteen in het makaak ADEM model getest worden als er uit eerdere *in vitro* of *in vivo* studies een indicatie is voor een te testen concentratie en toedieningsschema.

Maar hiervoor dient eerst het ADEM model in de resusaap te worden gevalideerd.

Bij het voorgestelde model zal het MOG antilichaam intraveneus in de bloedbaan worden toegediend, waarbij tevens de bloed-hersen barrière wordt geopend door activatie van T-cellen. Dit wordt in het model gedaan door gelijktijdig de dieren te injecteren met pertussis toxin. In gezonde mensen zijn de antilichamen in het bloed zijn aangetoond. Waarschijnlijk moet er eerst een situatie ontstaan waardoor de bloed-hersen barrière wordt opengeboken waardoor het antilichaam de hersenen kunnen bereiken en de ziekte wordt geïnduceerd. In een groep resusmakaken zal alleen het antilichaam zonder verdere immunisatie intraveneus worden toegediend als controle voor de rol van de bloed-hersen barrière. Verwacht wordt dat de dieren uit deze laatste groep geen ziekteverschijnselen zullen krijgen. Om vast te stellen dat anti-MOG antilichamen in de hersenen inderdaad voor afbraak van myeline zorgen, wordt van te voren bij enkele dieren het antilichaam direct in de hersenen via het hersenvocht in de cisterna magna toegediend. Dit gebeurt met complement om het proces te activeren. Indien er geen ziekteverschijnselen optreden, zal gecontroleerd worden of het antilichaam inderdaad in de hersenen aanwezig waren. Als dat wel het geval was dan veroorzaakt kennelijk de aanwezigheid van antilichamen in de hersenen niet het ziektebeeld en wordt de studie gestopt.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het opzetten van een anti-MOG antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak.
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het opzetten van een anti-MOG antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Dit voorstel omvat het opzetten van een diermodel voor de neurologische ziekte 'acute gedissemineerde encefalomyelitis' (ADEM) voor onderzoek naar therapie-ontwikkeling. Het betreft het experimenteel geïnduceerde auto-immuun encefalomyelitis (EAE) in de resusmakaak met myeline oligodendrocyte glycoproteïne (MOG)-antistoffen in de hersenen. In proefdieren is aangetoond dat alleen antilichamen die binden aan MOG demyeliniserend zijn.

In gezonde mensen zijn MOG-antilichamen perifeer in het bloed aangetoond. Waarschijnlijk moet er eerst een situatie ontstaan waardoor de bloed-hersen barrière wordt opengemaakt waardoor het antilichaam de hersenen kan bereiken. Daarom ontstaat ADEM soms na een infectie of een vaccinatie.

De hypothese is dat in de resusaap de migratie van uit patiënten geïsoleerde anti-MOG antistoffen vanuit de bloedbaan naar het centraal zenuwstelsel zal leiden tot de typische symptomen van ADEM zoals vermoeidheid, evenwichtsproblemen, verminderde mobiliteit, spierzwakte, stijfheid, en slepen van de benen. Belangrijk voor deze studie is dat in een *in vitro* voorstudie reeds is vastgesteld dat patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen tegen MOG binden met resusmyeline.

Aanpak: Bij het voorgestelde model voor ADEM zal het MOG antilichaam intraveneus in de bloedbaan worden toegediend, waarbij tevens de bloed-hersen barrière wordt geopend door activatie van T-cellen door gelijktijdig de dieren te injecteren met pertussis toxin. Hierdoor kan het perifeer toegediende MOG antilichaam de hersenen bereiken.

Om van te voren vast te stellen dat anti-MOG antilichamen in de hersenen inderdaad voor afbraak van myeline zorgen, wordt eerst bij enkele dieren, onder volledige narcose, het antilichaam direct in de hersenen via het hersenvocht in de cisterna magna toegediend. Dit gebeurt met complement om het immuunproces te activeren. Er zullen twee patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen (van verschillende patiënten) worden getest. Het meest effectieve antilichaam wordt in de modelontwikkeling toegepast.

Voor het evalueren van therapieën tegen ADEM zal dit voorgestelde model voor ADEM in de resusaap worden gebruikt.

De primaire uitkomstparameter is de tijd tot het humane eindpunt (EAE score tabel 1 in paragraaf J). Hiermee kan het doel 'het bepalen van de effectiviteit van ziekte-inductie en in een vervolgstudie tevens de effectiviteit van een medicijn' worden behaald.

Verder wordt post mortem gekeken naar de ernst van de pathologie in de hersenen en het ruggenmerg. Door histologische analyse kan de mate en ernst van ontsteking en weefselschade worden vastgesteld.

Andere parameters kunnen zijn:

1. Lichaamsgewicht
2. hematologie en bloedchemie
3. Reactie van immuuncellen in bloed en lymfoïde organen op stimulatie met ziekte-relevante antigenen
4. Celtypes in cerebrospinale vloeistof, bloed en lymfoïde organen
5. Cytokines in cerebrospinale vloeistof, bloed en lymfoïde organen
6. Antistoffen in cerebrospinale vloeistof en bloed

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

- Voor immunisatie zal er bloed worden afgenomen voor de bepaling van individuele nulwaarden van relevante parameters. Na toediening van het MOG antilichaam zal regelmatig bloed worden afgenomen voor het bepalen van relevante immuunparameters.
- De dieren uit de voorstudie worden geïmmuniseerd door intrathecale injecties met recombinant humane antilichamen tegen MOG met complement. Dit gebeurt onder narcose.
- Voor bloedafname of intraveneuze toediening en gelijktijdige lichaamsgewichtmeting worden de dieren gesedeerd.
- De klinische score behorend bij EAE wordt dagelijks gemonitord. Daarbij wordt een standaard scoresysteem gehanteerd waarmee de gradatie van neurologische defecten wordt vastgelegd. Bij vermoeden van symptomen zal zelfs meerdere keren per dag de dieren worden gemonitord.
- De toedieningsroute van een teststof of controlepreparaat tijdens de vervolgstudie wordt voor iedere studie bepaald en is afhankelijk van de aard van de teststof. Afhankelijk van de toedieningsroute zal de teststof of controlepreparaat eenmalig of herhaaldelijk worden gegeven. De start van de toediening is afhankelijk van de teststof en de vraagstelling, soms is dit bijvoorbeeld 1 dag of 1 week voor de immunisatie, soms is dit na de immunisatie. Mogelijke toedieningsroutes zijn intraveneus (i.v.), subcutaan (s.c), intramusculaire (i.m.), intranasaal (i.n.), oraal, intracisternaal, of intracraniaal.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

In het voorgestelde model wordt onderzocht of de perifere aanwezigheid van MOG-antilichamen in het bloed na het openstellen van de bloed-hersen barrière via T-cel activatie (door toediening van pertussis toxin) een ziekte-inducerend effect heeft. Hiervoor worden 5 dieren per groep ingezet: In een groep resusmakaken zal alleen het MOG-antilichaam, zonder verdere T-cel activatie, intraveneus worden toegediend. Verwacht wordt dat deze dieren geen ziekteverschijnselen zullen krijgen. Bij de andere groep wordt ook het MOG-antilichaam intraveneus toegediend waarbij de dieren gelijktijdig worden geïnjecteerd met pertussis toxin om de bloed-hersen barrière open te breken. Indien het antilichaam de bloedhersen barrière passeert, wordt er verwacht dat symptomen zullen optreden.

Wij richten ons op inductie-efficiëntie van minimaal 3 uit de groep van 5 apen. Via deze stap kan worden aangetoond dat het anti-MOG antilichaam alleen schade aanricht zodra het in de hersenen komt.

Om van te voren het meest effectieve antilichaam te selecteren en vast te stellen dat het anti-MOG antilichaam in de hersenen inderdaad ADEM en demyelinisatie zal veroorzaken, wordt voorafgaand in enkele dieren onderzocht of inductie van ADEM inderdaad optreedt indien het antilichaam zich in de hersenen bevindt. Toediening gebeurt met een intrathecale injectie. Hiervoor worden twee vooraf geselecteerde patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen uit twee verschillende patiënten getest (n=3 / antilichaam). De voorselectie heeft reeds plaatsgevonden op basis van *in vitro* onderzoek met resus serum. Deze antilichamen worden onder gehele narcose intrathecally in het liquor toegediend gecombineerd met complement om het proces te versterken. Het effect op het optreden van ziekteverschijnselen en de pathologie zal worden onderzocht. De intrathecale injectie in het liquor wordt na 28 dagen herhaald bij de dieren die geen symptomen vertonen. Mocht er in de daaropvolgende 28 nog steeds geen effect waarneembaar zijn dan wordt de studie beëindigd en zal gecontroleerd worden of het antilichaam wel in de hersenen aanwezig is. Als dat wel het geval is dan veroorzaakt kennelijk de aanwezigheid van antilichamen in de hersenen niet het ziektebeeld en wordt de studie gestopt (GO/ NOGO moment). Tevens zal onderzocht worden of er wel laesies in de hersenen zijn ontstaan. Indien wel het gewenste klinische effect optreedt, zal het meest optimale patiënt-afgeleide monoklonale antilichaam in de model validatie worden gebruikt.

Indien een werkend model is verkregen zullen therapie-evaluatiestudies worden uitgevoerd, waarin één groep makaken dient als controle en een groep wordt behandeld met de te testen therapie. Afhankelijk van de uitkomsten van de experimenten voor het opzetten van het model, zal het aantal dieren voor de therapie-evaluatiestudies berekend kunnen worden. Het benodigde aantal dieren zal worden bepaald door middel van power-analyse. Variabelen zijn de verwachte ziekte-incidentie en het verwachte effect van de behandeling.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Resusmakaak (*Macaca mulatta*), n=48, volwassen, m/v.

Diersoort: Het model voor geïnduceerde auto-immun gerelateerde ontstekingsreacties in de hersenen in niet-menselijke primaten heeft een unieke positie in het translationeel MS/ADEM onderzoek van ziektemechanismes en behandeling. Vanwege de grote immunologische, klinische en pathologische overeenkomsten met ADEM in de resusaap, is het model een essentiële overbrugging van de kloof tussen de knaagdier modellen en de patiënt. Voor het testen van therapieën voor de meer chronische vorm van de demyeliniserende auto-immun ziekte MS, wordt overwegend het marmoset model ingezet (vergunning AVD10.2.g 2017881). Dit model lijkt op MS in volwassenen, in tegenstelling tot het model in makaken waarbij het ziekteverloop overeenkomt met ADEM. Aangezien deze aanvraag juist ADEM, de acute vorm van de demyelinisatie, betreft is het model in resusapen nodig. Bovendien bindt het humane antilichaam tegen MOG met het resusaapmyeline.

Herkomst: De dieren zullen afkomstig zijn van de eigen fok binnen het instituut waar het experiment wordt uitgevoerd.

Levensstadia: De dieren moeten jongvolwassen zijn, zodat ze een goed ontwikkeld immuunsysteem en centraal zenuwstelsel hebben.

Aantal: Vooraf wordt in 6 resusapen het meest effectieve patiënt afgeleide antilichaam geselecteerd en vastgesteld dat de aanwezigheid van het anti-MOG antilichaam in de hersenen inderdaad leidt tot symptomen van ADEM door het antilichaam direct in de hersenen toe te dienen. Er worden twee patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen uit twee verschillende patiënten getest (n=3 per anti-lichaam). Het meest effectieve antilichaam zal bij de model validatie gebruikt worden. Het antilichaam wordt in combinatie met complement, om het immuunproces te activeren, intrathecally in het hersenvocht toegediend. Het effect op ziekteverschijnselen en pathologie zal worden onderzocht. De injectie zal bij het uitblijven van symptomen na 28 dagen eenmaal herhaald worden.

Na een positieve uitkomst zal het meest effectieve antilichaam bij de model validatie ingezet worden.

Hiervoor wordt bij een groep (n=5) alleen het antilichaam toegediend en bij een tweede groep (n=5) wordt gelijktijdig de bloed-hersen barrière geopend door activatie van T-cellen door pertussis toxine toe te voegen. Voor de validatiestappen zijn maximaal 16 dieren nodig.

De therapie-evaluatie betreft twee studies met ieder 12-16 makaken. Een studie zal worden uitgevoerd met 6-8 resusmakaken per groep afhankelijk van de uitkomsten uit de eerste studies waarbij het model wordt

gevalideerd. Het experiment bestaat uit 1 controlegroep en 1 testgroep die de nieuwe therapie krijgt, dus het experiment zal bestaan uit maximaal 16 dieren. In totaal zijn er voor dit deel 32 dieren nodig.

Geslacht: Er is aangetoond dat er geen verschil is tussen de sexen in het EAE model. Er zal worden gekozen voor een of beide geslachten.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Gezien de lange levensduur van deze species is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien sprake is van hergebruik, zal deze plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1^e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting. Geselecteerde dieren mogen niet behandeld zijn met een product dat kan interfereren met het EAE model of het kandidaat-geneesmiddel dat zal worden getest.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging door *in vitro* methodes: de auto-immuunziekte ADEM wordt veroorzaakt door complexe interacties tussen het centrale zenuwstelsel en het gehele immuunsysteem. Met de huidige stand van de techniek is het niet mogelijk deze interactie buiten het levende dier te bestuderen. Wel worden biologicals vaak eerst *in vitro* getest op hun capaciteit om aan het beoogde target in de makaak te binden.

Vervanging door modellen in lagere species is voor deze aanvraag een gepasseerd station omdat het epitoom van de humane anti-MOG antilichamen niet door knaagdieren worden herkend. Dit is wel het geval bij de resusaap. Uit een eerder *in vitro* studie blijkt dat patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen tegen het CNS myeline-eiwit MOG ook binden met het resusmyeline. Daarnaast lijkt het resusaap EAE model op ADEM, in tegenstelling tot het marmoset EAE model dat bij uitsteking de ziekte MS nabootst. Omdat deze aanvraag onderzoek naar de ziekte ADEM betreft, is voor deze studie het gebruik van de resusaap noodzakelijk. Het resusaap model is daarom een goede keuze voor deze aanvraag.

Vermindering: Het effect van een nieuwe therapeutische behandeling in het model dient in de regel statistisch te worden aangetoond. Het benodigde aantal dieren per groep om de resultaten statistisch te kunnen toetsen zal worden bepaald middels power-analyse gebaseerd op de validatiestudie. Het minimaal aantal benodigde dieren zal worden gebruikt. Kritische variabelen, zoals ziekte-incidentie en spreiding in het ziekteverloop zullen worden gemodelleerd naar de eerdere validatiestudie.

Verfijning: Het gebruik van compleet Freund's adjuvant (CFA) tijdens immunisatie in het EAE model kan granuloma's veroorzaken op de immunisatieplekken. In deze aanvraag wordt het gebruik van CFA omzeild door de antilichamen tegen MOG direct perifeer toe te dienen. Gelijktijdig wordt de bloed-hersen barrière geopend via T-cel activatie door of pertussis toxin toe te voegen. Hierdoor kan het perifeer toegediende MOG antilichaam de hersenen bereiken. Hiervoor worden patiënt-afgeleide monoklonale antilichamen tegen het CNS myeline-eiwit MOG gebruikt. Aangezien het epitoom dat door de patiënten wordt herkend niet wordt gedeeld met MOG van knaagdieren, moet dit worden gedaan in de resusaap. Het is belangrijk dat de humane antilichamen tegen MOG ook herkend worden in de resusaap. Hiervoor is er een voorstudie uitgevoerd waarbij het antilichaam afkomstig van patiënten in verschillende concentraties is toegevoegd aan geïsoleerde myeline van de resusaap. Er is een duidelijke dosisafhankelijke binding met het resusmyeline waargenomen waaruit blijkt dat het humane antilichaam het epitoom in de resusaap inderdaad herkent.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Training: De dieren worden voor aanvang van de studie getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan het ondergaan van injecties, waardoor stress kan worden verminderd.

Welzijn: Tijdens de studie zullen de dieren dagelijks worden geobserveerd door gekwalificeerde en competente diervverzorgers. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire hiervan op de hoogte gesteld. Verder krijgen de dieren een dagelijkse wisselende voedselverrijking en een wekelijks wisselende kooiverrijking voor het aanbieden van uitdagingen.

Medicatie: Mogelijk pijn door de ingreep, lijden en angst vanwege motorische uitvalsverschijnselen kunnen worden waargenomen. In een dergelijk geval zal in overleg met de dierenartsen worden besloten of er adequate pijnbestrijding kan en moet worden voorgeschreven. De medicatie die kan worden toegediend is afhankelijk van het experiment. Aangezien de inductie afhankelijk is van T-cel activatie, mag de pijnmedicatie geen anti-ontstekingsmiddelen bevatten. Voor de klinische symptomen wordt een score lijst bijgehouden (punt J). De intrathecale injecties vinden plaats onder gehele narcose.

Er is geen aanwijzing dat er nadelige milieueffecten zijn te verwachten.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Niet van toepassing.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

X Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

X Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

In de ADEM patiënt wordt soms, afhankelijk van de locatie van de schade, pijnlijke spasticiteit waargenomen. Dit is tot nu toe niet gezien in EAE studies, maar kan niet voor de volle 100% worden uitgesloten. Wanneer symptomen van pijn worden geobserveerd doordat de aap een ledemaat ontziet, zal orale of parenterale pijnstilling worden toegediend na overleg met de veterinaire. De medicatie die kan worden toegediend is afhankelijk van het experiment. In het geval het te testen geneesmiddel aangrijpt op het immuunsysteem, mag de pijnmedicatie geen anti-ontstekingsmiddelen bevatten.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. ongerief door toediening van injectie
2. ongerief door sedatie en narcose en het ontwaken hieruit
3. ongerief door klinische symptomen EAE
4. single huisvesting

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. De inspuiting van een kleine hoeveelheid inoculum voor immunisatie kan ontsteking en irritatie geven. De inspuiting van teststof kan, afhankelijk van de plaats van de injectie, lokale pijn en irritatie veroorzaken
2. Voor sedatie of narcose moet het dier nuchter blijven. Net als bij mensen kan men verwachten dat voor makaken het bijkomen soms een gevoel van desoriëntatie en/of misselijkheid met zich meebrengt.
3. ADEM inductie leidt tot symptomen als ataxie, blindheid, paresis en paralyse. Het verlies van neurologische functies kan als stressvol worden ervaren.
4. Makaken worden normaliter in duo's gehuisvest, omdat het sociale dieren zijn en alleen gehuisvest zitten kan stress geven. Echter, wanneer een kooimaatje vanwege de ernst van de ziekte inductie uit de studie dient te worden genomen, is tijdelijke single huisvesting onontkoombaar.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

1. Alle dieren worden intensief getraind om te wennen aan de experimentele procedures. Ongerief van inspuitingsplaatsen zal naar verwachting licht zijn. Wanneer nodig zal in overleg met de dierenarts medicatie worden toegepast.
2. De dieren worden in de gaten gehouden na het ontwaken en wanneer nodig zal de veterinaire worden geraadpleegd.
3. We werken met een cumulatieve discomfort schaal (zie ook J). Dieren worden geëuthanaseerd wanneer het humane eindpunt is bereikt.
4. Als een dier door omstandigheden (zoals het bereiken van het humane eindpunt van een kooigenoot) gedurende de studie individueel komt te zitten, wordt er geen nieuwe partner geïntroduceerd omdat dit meer stress oplevert dan individuele huisvesting voor de resterende tijd van een studie.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Dieren worden geëuthanaseerd, gevolgd door uitgebreide sectie, wanneer het eindpunt volgens tabel 1 is bereikt, of als het maximaal aantal vooraf geplande dagen is bereikt, of wanneer het algemeen welzijn door andere omstandigheden ernstig wordt aangetast. Een gemiddelde studie in resusmakaken waarbij geïmmuniseerd wordt met rhMOG/CFA is 7-8 weken. In de aanpak waarbij het antilichaam direct in de hersenen wordt gebracht, wordt een soortgelijke duur van deze studie verwacht. Voor het valideren van het

ADEM model wordt 8 weken gehanteerd. De maximale duratie in tabel 1 is cumulatief. De humane eindpunten voorkomen dat matig ongerief ernstig wordt en daarom is er geen ernstig ongerief in deze dierproef. Door hanteren van deze eindpunten worden de dieren uit studie genomen in een fase waarin de dieren nog steeds zelfredzaam zijn en waarin zelfstandig eten en drinken en het aangaan van sociale interacties in voldoende mate mogelijk blijven. Indien score 2.5 is bereikt mag deze score slechts 3 dagen aanhouden. Daarna wordt tot euthanasie overgegaan. Voor score 3 wordt het eindpunt 24 uur later vastgesteld. Het dier mag dan niet langer dan een dag in de studie blijven.

Tabel 1: Cumulatieve EAE scoringstabel voor makaken

EAE score	Klinische symptomen	Maximale cumulatieve tijdsduur
0	Asymptomatisch	Einde experiment
0.5	Verminderd alert, veranderd loopgedrag zonder ataxie, Verminderde eetlust, braken	Einde experiment
1	Apathisch (verminderde reactie op externe prikkel)	Einde experiment
2	Ataxie (= evenwichtsstoornis), blind <2 dagen	4 weken
2.5	Parese (incomplete verlamming) van 1 of meer ledematen	3 dagen
3.0	Paralyse (complete verlamming) van 1 (hemiplegie) of meerdere ledematen (paraplegie)	24 uur
4.0	Complete verlamming van 4 ledematen (quadriplegie)	<12 uur
5.0	Lethargie (geen reactie op externe prikkel) Niet zelfstandig kunnen eten en drinken, Meer dan 2 dagen blind, Onbehandelbare pijn	<2 uur

Dieren worden dagelijks gemonitord voor symptomen. Vanaf score 1 wordt dit meerdere keren per dag gedaan. Bij parese (score 2.5) kunnen de dieren nog voor zichzelf zorgen. Blindheid en slechtziendheid wordt onderscheiden van apathie, doordat de dieren misgrijpen naar een beloning die ze wel door geur waarnemen. Door een object voor het gezicht heen en weer te bewegen wordt gecheckt of de aap de bewegingen volgt.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

In de groep waarbij het antilichaam de hersenen bereikt, loopt 100% van de dieren kans deze criteria te halen. De incidentie zal veel lager liggen in de groepen waarbij de antilichamen perifeer blijven.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Het cumulatieve ongerief wordt geclassificeerd als matig. Het ongerief wordt bepaald door herhaalde bloedafnames, herhaalde injecties en het ontwikkelen van symptomen behorende bij ADEM. Indien er geen symptomen optreden blijft het ongerief matig als gevolg van de herhaalde bloedafnames en overige injecties.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

De dieren worden altijd gedood aan het einde van het experiment. Ten einde onderzoek te kunnen doen naar de pathologie in het centrale zenuwstelsel en de immuun response in de lymfoïde organen is het noodzakelijk de dieren te euthanaseren

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



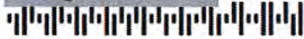
> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g

T.a.v. 10.2.e

Postbus 10.2.g

10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC10.2.g 9345
Bijlagen
2

Datum 10 februari 2020

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e ,

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 7 februari 2020. Het gaat om uw project "Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD10.2.g 9345. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

10 februari 2020

Aanvraagnummer:

AVD 10.2.g



Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA:

10.2.g

Naam instelling of organisatie:

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

10.2.e

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

10.2.e

Functie:

Senior scientist

Afdeling:

ASD

Telefoonnummer:

10.2.e

E-mailadres:

Gegevens gemachtigde

Naam:

10.2.e

Postbus:

10.2.g

Postcode en plaats:

Wilt u een nieuwe machtiging
afgeven? Nee

Wat mag de gemachtigde
doen?

Een projectvergunning aanvragen

Een wijziging op een verleende
projectvergunning aanvragen

Een melding doorgeven op een verleende
projectvergunning

Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren
met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere
handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede
afwikkeling van het bezwaarschrift

Alle bovenstaande opties

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag

Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve
gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve
gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 mei 2020
Geplande einddatum: 1 mei 2025
Titel project: Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak
Titel niet-technische samenvatting: Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak
Naam DEC: DEC-10.2.g
Postadres DEC: Postbus 10.2.g
E-mailadres DEC: dec@10.2.g

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.389,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: Melding Machtiging

Ondertekening

Naam: 10.2.e
Functie: Adjunct Directeur
Plaats: 10.2.g
Datum: 7 februari 2020



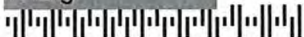
> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g

10.2.e

Postbus 10.2.g

10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD10.2.g 9345

Bijlagen

2

Datum 10 februari 2020

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 10 februari 2020

Vervaldatum: 11 maart 2020

Factuurnummer: 209345

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD10.2.g 9345	€ 1.389,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 10 februari 2020 14:02
Aan: Kasbeheer
Onderwerp: Betaalgegevens AVD 10.2.g 9345

Er is een nieuwe aanvraag ontvangen. Hiervoor is een factuur verstuurd. Hieronder de gegevens t.b.v. het opboeken van de factuur.

NAW-gegevens:

10.2.g

Postbus 10.2.g

10.2.g

Factuurdatum: 10-02-2020

Factuurnummer: 209345

Aanvraagnummer: AVD 10.2.g 9345

Factuurbedrag: EUR 1.389,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

9345

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	10.2.g	
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen		
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	10.2.g	
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e	
		KvK-nummer	10.2.g	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer		
		Postbus		
		Postcode en plaats		
		IBAN		
		Tenaamstelling van het rekeningnummer		
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Senior scientist	
		Afdeling	ASD	
		Telefoonnummer	10.2.e	
		E-mailadres	10.2.e	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Wetenschappelijk medewerker	
		Afdeling	ASD	
		Telefoonnummer	10.2.e	
		E-mailadres	10.2.e	

1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

(Titel) Naam en voorletters
Functie
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres

Dhr. Mw.

1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
 Nee

2 Over uw aanvraag

2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum 01 - 05 - 2020

Einddatum 01 - 05 - 2025

3.2 Wat is de titel van het project?

Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak

3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak

3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC DEC-10.2.g

Postadres Postbus 10.2.g

E-mailadres dec@10.2.g

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1389,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

23 OKT 2020

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam	10.2.e
Functie	Adjunct Directeur
Plaats	10.2.g
Datum	07 - 02 - 2020
Handtekening	10.2.e

10.2.g

Centrale Commissie Dierproeven
t.a.v. Drs. F. Braunstahl, Algemeen Secretaris
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

Date October 21, 2020

Our ref.2403/TK

Your letter

23 OKT 2020

10.2.e



10.2.e

Subject projectaanvraag 10.2.g 9345

Geachte Drs. Braunstahl,

Naar aanleiding van uw schrijven van 9 oktober betreffende de aanlevering van aanvraagformulieren bij projectaanvragen voorzien van een natte handtekening sturen wij bijgaand het van een natte handtekening voorziene formulier behorende bij aanvraag 10.2.g 9345, d.d. 7-2-2020 (" *Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak*")

In aanvulling op dit geheel is door de huidige omstandigheden en nieuwe kennis besloten om dit moment deze aanvraag in te trekken.

Met Vriendelijke Groet,

10.2.e

10.2.e

Bijlage: 1

10.2.g

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 26 januari 2021 12:18
Aan: 10.2.e
CC:
Onderwerp: brief AVD10.2.g 9345
Bijlagen: Intrekbrief AVD10.2.g 9345.pdf

Geachte heer of mevrouw,

In de bijlage treft u de intrekking brief van uw aanvraag AVD10.2.g 9345 aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 280028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
T.a.v. 10.2.e
Postbus 10.2.g
10.2.g
|||

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10.2.g 9345

Datum 26 januari 2021
Betreft Intrekking aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.g ,

Op 7 februari 2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het opzetten van en therapie evaluatie in een antistof geïnduceerd model voor acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) in de resusmakaak" met aanvraagnummer AVD10.2.g 9345. U wilt deze aanvraag intrekken. In deze brief bevestigen wij uw verzoek.

Aanvraag ingetrokken

Op 23 oktober 2020 hebben wij uw brief ontvangen waarmee u uw aanvraag intrekt.

Wij hebben uw intrekking verwerkt en gaan over tot sluiting van uw dossier. Dit betekent dat u geen vergunning meer kunt krijgen op basis van deze aanvraag.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Datum:
26 januari 2021
Aanvraagnummer:
AVD10.2.g 9345