

Format Niet technische samenvatting

Let op: bij gebruik van dit word-format dient uiteindelijk alsnog het Excel-format te worden ingevuld voordat uw aanvraag vergund kan worden (zie Procesbeschrijving word-document NTS)

Tab NTS

Country	NL
Language	nl
EU submission	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no
Title of the project	Evaluatie van therapieën voor de behandeling van multiple sclerose
NTS identifier	Deze wordt door de CCD ingevuld
NTS national identifier	Deze wordt door EC ingevuld
Duration of the project	30 (in months)
Keywords	
Keyword 1	Multiple sclerose
Keyword 2	Behandeling
Keyword 3	Hersenen
Keyword 4	Inflammatie
Keyword 5	Geneesmiddelen

Purpose(s) of the project

Objectives of the project

Describe the objectives of the project (for example, addressing certain scientific unknowns, of scientific or clinical needs). Compulsory! Maximum length is 2500 characters

Multiple sclerose (MS) is een zeer ernstige chronische ziekte die de hersenen aantast. MS is de belangrijkste oorzaak van invaliditeit bij jongvolwassenen, komt op dit moment voor in ongeveer 1 op de 500 mensen in Nederland. Wereldwijd lijden zo'n 2,5 miljoen mensen aan deze ziekte, waarvan meer vrouwen dan mannen.

De meest voorkomende symptomen bij MS zijn ernstige vermoeidheid, tijdelijke blindheid, verminderde mobiliteit, spierzwakte, incontinentie, stijfheid, en onhandigheid en slepen van de benen. Uiteindelijk kan de ziekte leiden tot gedeeltelijke of gehele verlamming van de ledematen. Naast motorische problemen ontstaan er gedurende het verloop van de ziekte ook problemen met geheugen en concentratie, die de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden. Deze symptomen worden veroorzaakt doordat bij MS er ontstekingen in de hersenen plaatsvinden. Patiënten met gevorderde MS hebben een sterk verminderde kwaliteit van leven en overlijden vaak vroegtijdig als gevolg van infecties, zoals een longontsteking.

De oorzaak van MS is tot op heden onbekend, maar uit studies blijkt en wordt gedacht dat de ziekte tot stand komt door interacties tussen genetische en omgevingsfactoren.

Het doel van dit onderzoek is daarom om nieuwe kandidaat-geneesmiddelen voor MS te evalueren in het diermodel genaamd 'experimenteel auto-immuun encefalomyelitis' (EAE) in het penseelaapje (marmoset), om op deze manier nieuwe therapieën naar de kliniek te brengen.

Potential benefits likely to derive from this project

What are the potential benefits likely to derive from this project? Explain how science could be advanced, or humans, animals or environment may ultimately benefit from the projects. Where applicable, differentiate between short-term benefits (within the duration of the project) and long-term benefits (which may accrue after the project is finished). Compulsory! Maximum length is 2500 characters

Het aantal patiënten met MS is de afgelopen jaren enorm toegenomen. De huidige therapieën voor MS zijn helaas niet geschikt om MS te stoppen of te voorkomen waardoor de levenskwaliteit van mensen met MS constant achteruitgaat. Een potentieel lange termijn voordeel van dit onderzoek is

dat het bijdraagt aan de mogelijkheid om nieuwe kandidaat-geneesmiddelen te ontwikkelen en te testen voor MS met als doel om de hoeveelheid mensen met MS te en het verergeren van de ziekte te verminderen en de levenskwaliteit van mensen met MS te verbeteren.

Op de korte termijn geeft dit onderzoek inzicht in de ontstekingen in de hersenen die veelvuldig voorkomen bij MS. Deze nieuwe inzichten maken het mogelijk om nieuwe biologische processen te ontdekken en onderzoeken voor therapie-ontwikkeling. Met dit onderzoek kunnen we de effectiviteit van nieuwe medicijnen testen en kunnen we inschatten of deze medicijnen mogelijk werken in mensen met MS.

Al deze kennis draagt hierdoor bij aan de bestaande kennis over de ziekte MS en over hoe we deze ziekte kunnen behandelen en voorkomen.

Predicted harms

In what procedures will the animals typically be used

In what procedures will the animals typically be used (for example, injections, surgical procedures)? Indicate the number and duration of these procedures. Compulsory! Maximum length is 2500 characters

De marmosets voor de farmacokinetiek/dynamiek studies zullen allemaal een medicijn toegediend krijgen (via injectie of via het eten). Hierna zal er bij de marmosets regelmatig bloed af worden genomen om de veiligheid van het medicijn te onderzoeken.

Voor de evaluatie van de therapie zullen alle marmosets injecties onder de huid krijgen om EAE te induceren. Daarnaast zal er van alle marmosets bloed af worden genomen om de bloedsamenstelling (cellen en chemische stoffen) te bepalen. Sommige marmosets zullen onder verdoving een MRI en/of een PET scan ondergaan om de pathologie en biologische processen te bestuderen in het brein.

De maximale mogelijke duur van een EAE procedure is 140 dagen.

Expected impacts/adverse effects on the animals

What are the expected impacts/adverse effects on the animals for example pain, weight loss, inactivity/reduced mobility, stress, abnormal behaviour, and the duration of those effects? Compulsory! Maximum length is 2500 characters

De dieren zullen mogelijk stress en pijn ondervinden als gevolg van de injecties en de ziekteverschijnselen bijbehorend bij EAE; zoals verlamming en verminderde bewegingsvrijheid. Waar mogelijk zullen de dieren pijnstilling krijgen tegen pijn, en verdoofd worden voor biotechnische handelingen. Als dieren verlamd raken aan twee of meerdere ledematen is onmiddellijke actie vereist om de dieren te doden om ernstig ongerief te voorkomen. Na 140 dagen, of wanneer er een humaan vooraf bepaald eindpunt wordt bereikt worden de dieren gedood onder algehele verdoving.

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

Please provide reasons for the planned fate of the animals after the procedure. Compulsory! Maximum length is 2500 characters

In het geval dat de veiligheid van medicatie moet worden getest zullen de dieren niet worden gedood. Deze dieren gaan na het testen terug in de experimentele voorraad. Als de dieren worden gebruikt voor een studie waarin medicatie wordt getest op ziekteverloop of pathologie zullen de dieren worden gedood om de hersenen en andere organen te onderzoeken op pathologie en de werking van de medicatie

Application of the Three Rs

1. Replacement

State which non-animal alternatives are available in this field and why they cannot be used for the purposes of the project. Compulsory! Maximum length is 2500 characters

De ziekte MS is zeer complex: het immuunsysteem interacteert met de hersenen. Daarnaast wordt gedacht dat zowel omgevingsfactoren en de genen bij kunnen dragen aan het ontwikkelen van MS. Nieuw ontwikkelde medicijnen kunnen niet direct in mensen getest worden omdat dit mogelijke gevaren met zich mee kan brengen voor de gezondheid van patiënten. Al deze belangrijke aspecten van het ontstaan van de ziekte, de progressie, en de eventuele behandeling kunnen tot op heden niet nagebootst worden in proefdierlijke alternatieven. Het doel van het beschreven onderzoek is om te bepalen of medicijnen veilig en werkzaam zijn voor mensen met MS, daarom is het van belang om gebruik te maken van het marmoset EAE model wat zo dicht mogelijk bij de mens staat.

2. Reduction

Explain how the numbers of animals for this project were determined. Describe steps that have been taken to reduce the number of animals to be used, and principles used throughout the project to minimise the number of animals used consistent with scientific objectives. Those practices may include e.g. pilot studies, computer modelling, sharing of tissue and reuse. Compulsory! Maximum length is 2500 characters

Het aantal dieren is gebaseerd op eerder onderzoek en wordt bepaald op basis van statistische analyse door een biostatisticus binnen de organisatie. Bij deze analyse wordt rekening gehouden met de effectiviteit van de therapie en hoe vaak EAE ontwikkelt in de marmoset. Door de ervaring van het EAE model binnen de organisatie en de leidende statistiek kan worden berekend wat de minimale hoeveelheid dieren is, die nodig zijn om op een effectieve manier een eventuele therapie te onderzoeken. Daarnaast worden er alleen therapieën getest waarvan er een hoge kans is dat deze werken voor mensen met MS. Van alle dieren zal er zoveel mogelijk informatie verzameld worden uit de bloedafnames en na overlijden wordt er zoveel mogelijk relevant weefsel bewaard voor analyses.

In het geval van een farmacodynamiek/kinetiek studie zijn de dieren hun eigen controle door gebruik van een nulmeting voorgaand aan het onderzoek.

3. Refinement

Give examples of the specific measures (e.g., increased monitoring, post-operative care, pain management, training of animals) to be taken, in relation to the procedures, to minimise welfare costs (harms) to the animals. Describe the mechanisms to take up emerging refinement techniques during the lifetime of the project. Compulsory! Maximum length is 2500 characters

De dieren worden dagelijks gemonitord om te voorkomen dat onnodig ongerief plaatsvindt. Daarnaast wordt tijdens monitoren een klinische score genoteerd aan de hand van vooraf bepaalde scores, hiermee wordt gewaarborgd dat dieren niet onnodig lijden. Als er ernstige ziekteverschijnselen worden waargenomen wordt er onmiddellijk gehandeld om van tevoren bepaalde humane eindpunten toe te passen. Sedatie wordt gebruikt voor MRI en PET. De dieren krijgen indien nodig pijnstilling om pijn en lijden te beperken. Daarnaast is het diermodel binnen het bedrijf verfijnd door de ontwikkeling van een beter adjuvant waar de dieren minder ongerief van ondervinden. De dieren zijn vooraf getraind, worden geobserveerd en behandeld door getraind personeel, dierversorgers en dierenartsen, op deze manier wordt door de dieren minder stress ervaren tijdens de handelingen van de procedures.

Gedurende de looptijd van het project zullen mogelijkheden benut worden die naar voren kunnen komen en leiden tot meer verfijning.

Explain the choice of species and the related life stages

Compulsory! Maximum length is 2500 characters

De marmoset (*Callithrix jacchus*), het penseelaapje, wordt gebruikt voor dit onderzoek omdat de marmoset genetisch dicht bij de mens staat en het EAE model in deze dieren het meest lijkt op MS bij mensen. Hierdoor is er een grotere kans dat het testen van een medicijn een betrouwbaar resultaat geeft om deze te vertalen naar gebruik voor mensen met MS. Voor het onderzoek worden volwassen marmosets gebruikt omdat de ziekte MS ook bij volwassenen voorkomt in mensen.

Tab Purpose of the project

Translational and applied research: Human Nervous and Mental Disorders [PT24]

Translational and applied research: Human Immune Disorders [PT28]

Choose a purpose

Choose a purpose

Choose a purpose

Tab Expected harms

What species and numbers of animals are expected to be used? What are the expected severities and the numbers of animals in each severity category (per species)?

Estimated numbers per severity				
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>				
Species	Non-recovery	Mild	Moderate	Severe
Marmoset and tamarins (<i>Callithrix jacchus</i>) [A19]	0	0	84	0
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				

Tab Fate of animals kept alive

What will happen to the animals kept alive at the end of the procedure?

Estimated numbers per severity			
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>			
Species	Reused	Returned	Rehomed
Marmoset and tamarins (<i>Callithrix jacchus</i>) [A19]	0	24	0
Choose a species			

