



Niet-technische samenvatting 2017946

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Schildklierhormoon is belangrijk voor de functie van witte bloedcellen tijdens infectie. |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Ontsteking, schildklierhormoon, witte bloedcel |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Tijdens een ernstige infectie treden er belangrijke veranderingen op in de stofwisseling van het schildklierhormoon. In het bloed vinden we een lagere concentratie van dat hormoon, en de eiwitten die zorgen voor de productie en de afbraak functioneren anders dan normaal.
- Wij denken, op basis van een langlopend onderzoek in ons laboratorium, dat de hoeveelheid schildklierhormoon die beschikbaar is voor een speciale witte bloedcel (neutrofiële granulocyt) belangrijk is bij de afweer tegen infecties. Met deze serie experimenten willen we aantonen dat als je de hoeveelheid schildklierhormoon in de cel aanpast, de functie van de cel bij een infectie ook verandert. En we willen natuurlijk weten waarom dat zo werkt.
- Met deze experimenten willen we de volgende vragen beantwoorden:

1. Bepaalt de hoeveelheid schildklierhormoon in de neutrofiele granulocyt de ernst van een bacteriële infectie?
2. Wat doet dat hormoon in de neutrofiele granulocyt?
3. Op welke processen in de cel heeft het schildklierhormoon invloed?

Deze serie experimenten hebben als gevolg dat we beter snappen hoe neutrofiele granulocyten werken en op welke processen in de cel schildklierhormoon van invloed is.

We hopen in de toekomst de werking van de cel zo te kunnen beïnvloeden dat de infectie sneller geneest.]

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wanneer we bovenstaande vragen hebben beantwoord, kunnen we nieuwe behandelstrategieën ontwikkelen voor patiënten met een ernstige bacteriële infectie. Dat is extra belangrijk voor patiënten met een bloedvergiftiging op de intensive care, aangezien het sterftcijfer voor bloedvergiftiging nog altijd hoog is.]

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden 840 (576 vrouwtjes bijlage 1, 132 mannetjes/ 132 vrouwtjes bijlage 2) transgene muizen gebruikt; dit zijn muizen die zo gefokt zijn dat ze een verandering in hun DNA hebben waardoor ze een specifiek eiwit niet of in grote hoeveelheden maken.]

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De bacteriële infectie waaraan het merendeel van de muizen (78%) wordt blootgesteld geeft amper klachten; we noemen dit gering ongerief. Dit komt doordat de tijdsduur van de infectie kort is en de muizen nog niet echt ziek zijn wanneer ze afgemaakt worden. De overige muizen (22%) zitten langer in de proef na de infectie en worden daar een beetje ziek van; we noemen dit matig ongerief. Daarnaast worden er ook muizen gebruikt die niet behandeld zijn omdat we uit deze muizen cellen kunnen isoleren waarmee we proeven doen. Deze cellen worden geïsoleerd uit beenmerg. De dieren die hiervoor gebruikt gaan worden hebben licht ongerief.]

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Het project beschrijft een serie aan experimenten waarbij gestart wordt met infectie-experimenten. Deze experimenten geven het meeste ongerief maar geven wel antwoord op de vraag of schildklierhormoon een rol speelt. Daarna zullen we experimenten doen met witte bloedcellen geïsoleerd uit onbehandelde muizen; dit geeft licht ongerief.]

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van de proef zijn de muizen dood, omdat vitale organen gebruikt 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.

Neutrofielen zijn witte bloedcellen en de eerste cellen die bij een infectie die wordt veroorzaakt door een bacterie, geactiveerd worden. Neutrofielen hebben verschillende mechanismen waarmee ze bacteriën doden. We bestuderen dit aan de hand van de bacteriegroei in de long (lokale infectie), milt (infectie verspreidt zich) en bloed (sepsis). Omdat we meerdere organen tegelijk bekijken en de respons in de long het verdere verloop van de infectie beïnvloedt, kunnen deze experimenten niet in een cel-model gedaan kunnen worden.]

- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Voor de start van een experiment berekenen we de benodigde muizen met behulp van een statistische test die gebaseerd is op de variatie in de uitkomst. Deze variatie hebben we al vastgesteld middels pilot experimenten. Op deze manier gebruiken we niet te veel dieren. De experimenten beschreven in bijlage 1 worden alleen met vrouwtjes gedaan.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- De experimenten worden gedaan met muizen die genetisch zo aangepast zijn dat alleen hun witte bloedcellen veranderd zijn. We noemen dit conditionele transgene muizen. In het algemeen levert het gebruik van conditionele transgene muizen een beter resultaat op dan wanneer er gebruikgemaakt wordt van niet-conditionele transgene dieren. Ook is de spreiding in de uitkomstmaat kleiner. Op deze manier kunnen er dus ook minder dieren gebruikt worden.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- We scoren humane eindpunten twee keer per dag. In geval van twijfel raadplegen we de IvD.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 24-10-2017

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee