



# Niet-technische samenvatting 20184845

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van arginase in allergische astma en allergische rhinitis
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Astma, rhinitis, arginase

## 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)	<p>Allergische aandoeningen komen wereldwijd in toenemende mate voor. Voor veel astma en rhinitis patiënten is de huidige behandelstrategie onvoldoende. Er is daarom nog steeds een grote vraag naar onderzoek naar nieuwe behandelstrategieën.</p> <p>Arginase is een enzym dat arginine omzet naar urea en L-ornithine. Wij en anderen toonden eerder al aan dat arginase een belangrijke rol lijkt te spelen in allergische luchtwegontsteking, luchtwegobstructie, hyperresponsiviteit en luchtwegremodelling. Bovendien blijkt dat er associaties zijn tussen variaties in de genen voor arginase 1 en 2 en het voorkomen, de ernst en de progressie van astma.</p>
---	---

In het menselijk lichaam komen twee isovormen van arginase voor; arginase 1 en arginase 2. Van arginase 1 is bekend dat het een belangrijke rol speelt in luchtweghyperreactiviteit bij allergische astma; de rol van arginase 2 is echter nog vrijwel onbekend. Een doel van dit onderzoek zal daarom het ontrafelen van de functionele rol van arginase 2 in allergische astma zijn.

Een tweede rol van dit onderzoek richt zich op de rol van arginase in allergische rhinitis. Arginase 1 en 2 expressie is verhoogd in de nasale mucosa van allergische rhinitispatiënten. Bovendien vertoont de pathofysiologie van allergische rhinitis vele overeenkomsten met de pathofysiologie van allergische astma; zoals allergeen- en IgE-geïnduceerde vroege en late allergische obstructie, verhoogde hyperreactiviteit en lokale ontsteking. Dit doet ons vermoeden van arginase een grote rol speelt in de pathofysiologie van allergische rhinitis

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

Wetenschappelijk gezien zal dit project inzicht bieden op de volgende aspecten:

1. Wat is de rol van arginase in allergische rhinitis? Waarbij de focus zal liggen op zowel mechanistisch onderzoek als op geneesmiddelonderzoek.
2. Wat is de rol van arginase 2 in allergische astma? M.a.w. wat is de bijdrage van arginase 2 aan allergische luchtweg hyperreactiviteit, inflammatie en luchtwegvernauwing). Waarbij het doel voornamelijk mechanistisch onderzoek is.

Het maatschappelijk belang richt zich zowel op de patiënt als op de economie. Geschat wordt dat astma en allergische rhinitis alleen al resulteren in een verlies van meer dan 100 miljoen gemiste werk- en schooldagen. Aangezien de huidige behandelstrategieën voor veel patiënten ontoereikend zijn, is het belang van onderzoek naar nieuwe targets voor behandeling erg groot.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zal gebruikt worden gemaakt van cavia's en muizen. In totaal worden er 256 cavia's en 120 muizen aangevraagd.

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

Alle dieren zullen worden gesensitiseerd en worden een of meerdere malen gechallenged met allergeen of vehicle; bij sommige dieren zal tussentijds bloed worden afgenomen en zal behandeling plaatsvinden met experimentele geneesmiddelen. Gezamenlijk levert dit matig ongerief op.

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

Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven waarvan het te verwachten ongerief voor de proefdieren varieert van licht tot matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de experimenten gedood in het kader van de proef. Dit is noodzakelijk om weefsels en bloed te kunnen onderzoeken.

## 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.
- Het gebruik van alternatieven is een logische stap, die door ons ook wordt gezet bij het identificeren van nieuwe mechanismen en geneesmiddelen. In dit geval zijn de eerste studies naar de rol van arginase 2 uitgevoerd in een humane cellijn. De resultaten die uit een celsysteem verkregen kunnen worden zijn echter beperkt, omdat het niet de complexiteit van een allergische respons, waarbij vele verschillende celtypen betrokken zijn, kan nabootsen. Daarom blijft de stap naar het proefdier noodzakelijk, omdat enkel in het proefdier de samenhang van processen, zoals die ten grondslag liggen aan luchtwegovergevoeligheid bij astma en rhinitis, kan worden bestudeerd.
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Vermindering van het aantal dieren wordt bereikt door een gedegen statistische analyse om de benodigde groepsgrootte vooraf te bepalen. Door het uitvoeren van het pilotexperiment kan een nauwkeurige inschatting van de groepsgrootte worden bepaald, wat het aantal dieren beperkt. Vermindering van proefdieren wordt bovendien bewerkstelligd door meerdere uitkomstparameters te analyseren in één dier.
- 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.
- De cavia en de muis zijn bijzonder geschikt om de processen die bij astma en rhinitis in de mens optreden na te bootsen. De samenhang van mechanismen en symptomen kunnen in deze diersoorten goed worden nagebootst. Alhoewel voor sommige vraagstellingen het intacte dier noodzakelijk blijft, hebben wij ook enkele methoden ontwikkeld waarmee we in geïsoleerde weefsels onderzoek kunnen doen om zo het dier zelf niet te hoeven blootstellen aan de ziekteprikkels en experimentele behandelingen. Waar mogelijk zullen deze verfijnde methoden worden gebruikt, die uitgaan van minimaal ongerief voor het dier.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Het welzijn van de dieren wordt nauwlettend beoordeeld en gerapporteerd in een welzijnsdagboek op individuele basis. Indien er ernstig ongerief is, wordt het experiment vroegtijdig beëindigd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

18 april 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

