



## Niet-technische samenvatting 20184565

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen van behandeling tegen een viraal-geïnduceerde astma-aanval
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Astma, exacerbatie, virale luchtweginfectie, ontsteking, corticosteroiden

**2 Categorie van het project**

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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>Astma is een aandoening van de luchtwegen waardoor wereldwijd ongeveer 330 miljoen mensen zijn getroffen. Voor 90% van de patiënten is er een goede behandeling mogelijk, terwijl voor 10% patiënten de best mogelijke behandeling weinig tot geen verlichting van hun astma biedt. Astma symptomen kunnen daarnaast acuut verslechteren door een luchtweginfectie met een virus (bijv. een verkoudheidsvirus), waarvoor de behandeling moet worden aangepast. Dat lukt vaak niet en daardoor hebben veel patiënten veel last van die acute verslechtering van hun astma.</p> <p>Wij hebben een diermodel ontwikkeld dat representatief is voor de respectievelijk zo goed als onbehandelbare vorm van astma als voor de te behandelen vorm die door een virale luchtweginfectie acuut verslechtert. Met dit diermodel krijgen wij enerzijds meer inzicht in de oorzaak van slecht behandelbaar astma en de acute verslechtingen door virale luchtweginfecties en anderzijds testen wij nieuwe medicijnen om de effectiviteit te bepalen, maar ook de mogelijke bijwerkingen.</p>
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het diermodel is uitvoerig gekarakteriseerd en het ziektebeeld komt overeen met wat wij zien in de longen en luchtwegen van astma-patiënten, al dan niet na een virale luchtweginfectie, en qua reactie op verschillende behandelingen. Daarom zijn de resultaten verkregen met dit model goed te vertalen naar patiënten. Door de oorzaken van ernstig astma en de acute verslechtingen verder te onderzoeken, vinden wij nieuwe mogelijkheden voor het ontwikkelen van een betere therapie. Daarnaast ontwikkelen wij nieuwe medicatie die we testen op werkzaamheid en de mogelijke bijwerkingen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor deze studies wordt gebruik gemaakt van 4824 muizen.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>Muizen worden allergisch gemaakt door herhaald een druppeltje vloeistof met huisstofmijt allergeen op de neus te brengen dat vervolgens geïnhaled wordt. Voor het verkrijgen van muizen die niet goed behandeld kunnen worden wordt naast het allergeen ook een component uit een bacterieelwand toegevoegd. Zo'n ingeademd druppeltje is nauwelijks lastig voor de muizen.</p> <p>Ook het virus wordt op deze manier toegediend. Door een milde virusstam te gebruiken minimaliseren we de ernst van de infectie. Ook de hoeveelheid toegediend virus wordt zo laag mogelijk gehouden zodat de muizen een milde infectie doormaken, waarbij de conditie van de muizen goed gecontroleerd wordt door ze dagelijks te wegen.</p> <p>De longfunctiemeting die veelal een dag voor het doden van de muizen wordt uitgevoerd is kortdurend maar wel meer belastend. De muizen ademen een stof in die kortstondig een samentrekken van de luchtweg kan geven; als dit al bij lage doses gebeurt, wijst dat op ernstiger astma. Door de virale luchtweginfectie worden de luchtwegen gevoeliger en krijgen de muizen die zo'n infectie hebben sneller samentrekking van de luchtweg. Doordat de toediening van de stof stapsgewijs gaat, kan er tijdig gestopt worden als de longfunctie achteruit gaat, en die dosis is dan de maximale belasting. Muizen herstellen in 5 tot 10 minuten.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De ernst is 87.3% matig en 12.7% licht
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Muizen worden na anesthesie gedood waarna verschillende weefsels worden verzameld.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Er zijn drie belangrijke redenen waarom een proefdiervrij alternatief niet gebruikt kan worden voor deze studie vragen. Allereest is de ziekte astma het gevolg van verschillende processen in de luchtwegen, in het longweefsel en van cellen die door het lichaam circuleren. Astma ontstaat pas na herhaalde blootstelling aan huisstofmijt. Vooralsnog zijn wij nog niet in staat om dit buiten een levend wezen na te bootsen. Een belangrijke parameter om uit te lezen is longfunctie en omdat hiervoor geen alternatieven zijn is dit de tweede reden voor deze <i>in vivo</i> experimenten.
--	--

Om te bepalen of nieuwe medicijnen bijwerkingen hebben is het belangrijk om naar het totale organisme te kijken, waarbij het in bepaalde gevallen nuttig is om de dieren langere tijd te volgen. Dit is vooralsnog ondoenlijk met een *in vitro* benadering.

**4.2 Vermindering**

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

We hebben veel ervaring met het diermodel. Het model is representatief, solide met geringe variabiliteit en zeer goed gekarakteriseerd voor de belangrijkste parameters en ook in de tijd. Dit betekent dat er heel gerichte vragen beantwoord worden waardoor weinig extra dieren nodig zijn. Omdat de variabiliteit van de belangrijkste parameters bekend zijn, zijn goede berekeningen van het benodigde aantal dieren mogelijk. Door de ervaring met het verzamelen van de verschillende materialen kunnen we efficiënt te werk gaan waardoor de groepsgrootte veelal beperkt wordt tot 13 (plus 12 voor de longfunctiemeting) muizen.

**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.

Voor deze studies gebruiken we muizen. Enerzijds omdat het door huisstofmijt veroorzaakte allergische ontstekingsproces in muizen bekend is, anderzijds is het ontwikkelde model goed vergelijkbaar met het ziektebeeld in mensen. Daarnaast reageert het model op behandelingen zoals wij zien bij mensen met astma. Tot slot zijn voor muizen voldoende laboratoriumbepalingen beschikbaar om inzicht te krijgen in immunologische -en ontstekingsresponsen.

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

De ontsteking en vernauwing van de luchtwegen is zeer mild ten gevolge van het allergisch maken van de muizen. Het virus dat we gebruiken is een milde stam en we dienen zo weinig mogelijk toe. Daarnaast worden de muizen nauwkeurig gemonitord waarbij de frequentie opgeschroefd zal worden als hier een indicatie voor is.

Verder is er per kooi voldoende bodem en schuilmateriaal om enigszins tegemoet te komen aan hun natuurlijke habitat.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

22 juni 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee