



Niet-technische samenvatting 20187204

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Waarom is de afweerreactie tegen hondsdolheid zo laag?
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Lyssavirus, rabiës, hondsdolheid, immuniteit, pathogenese

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)	Hondsdolheid (rabiës) is een dodelijke ziekte veroorzaakt door lyssavirusinfectie en leidt jaarlijks tot meer dan 60.000 humane sterfgevallen wereldwijd. Lyssavirussen kunnen worden overgedragen door meerdere diersoorten waaronder honden (die na een beet het virus diep in de spier inbrengen), maar ook vleermuizen (die na een oppervlakkige beet het virus slechts in de huid inbrengen). Omdat de spier andere afweercellen heeft dan de huid kan de vroege afweerreactie na een hondenbeet anders zijn dan na een vleermuisbeet, en is er mogelijk ook een andere behandeling na
---	---

blootstelling nodig. Tot op heden ontbreekt hierover kennis.

Indien er na een infectie klinische verschijnselen ontstaan heeft de ziekte altijd een fataal verloop omdat er geen adequate afweerreactie tegen het virus op gang komt. De mechanismen hierachter zijn tot op heden onbekend.

Met dit project willen we gaan begrijpen *waardoor* de afweerreactie tegen hondsdoelheid niet effectief is. Met deze kennis beogen we bestaande behandelprotocollen te verbeteren en nieuwe behandeltherapieën te ontwikkelen, wat van wereldwijd maatschappelijk belang is.

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

Inzicht verkrijgen in de manier waarop lyssavirussen de afweerreactie onderdrukken is wetenschappelijk van groot belang. Met deze kennis verwachten we de bestaande behandelprotocollen te verbeteren en nieuwe behandelmethodes te ontwikkelen, wat van wereldwijd maatschappelijk belang is.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen: 2288.

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

Een deel van de dieren zal geen klinische verschijnselen ontwikkelen en deze dieren zullen enkel het ongerief van de experimentele handelingen ondervinden zoals toediening van virus of controlevloeistof onder narcose. Dieren die klinische verschijnselen ontwikkelen zullen verschijnselen vertonen zoals verminderde eetlust, algehele malaise en verlamming van de achterpoten.

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

45% licht ongerief, 55% matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de proeven worden de dieren op humane wijze gedood en hun weefsels worden wetenschappelijk geanalyseerd.

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.

Als de vraagstelling het toelaat worden *in vivo* infectieproeven vervangen door *in vitro* en *ex vivo* infectieproeven. Echter, in een groot deel van de proeven zijn wij geïnteresseerd in het verloop van de infectie en de ontwikkeling van bijbehorende afweerreactie; hiervoor zijn *in vivo* infecties noodzakelijk.

4.2 **Vermindering**

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

De volgorde en samenhang van experimenten voorkomt onnodig gebruik van proefdieren. Voorbeeld hiervan is het eenmalig optimaliseren van de infectiemodellen zodat in alle vervolgprouven één geoptimaliseerde virusdosis gebruikt kan worden. Dieren met dezelfde achtergrond zullen gebruikt worden om de variatie tussen de dieren te verkleinen. Per experiment zal een statistische analyse worden uitgevoerd om het minimaal benodigde aantal dieren per groep te berekenen.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Lyssavirusinfecties in muizen leiden net als bij de mens tot een dodelijke herseninfectie; hierdoor zijn de verkregen inzichten tijdens infecties van muizen zeer waardevol. Het gebruik van genetisch veranderde muizen maakt het mogelijk om gericht de bijdragen van specifieke factoren in de afweerreactie te meten.

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

De dagelijkse verzorging van de muizen en de uitvoering van dierproeven worden gedaan door deskundig en ervaren personeel. Waar mogelijk worden de dieren in groepen gehuisvest en wordt kooiverrijking toegepast om de leefomgeving te optimaliseren. De dieren worden dagelijks geïnspecteerd en de inspectiefrequentie wordt verhoogd als de dieren klinische verschijnselen ontwikkelen. Bij het bereiken van humane eindpunten wordt euthanasie toegepast om verder ongerief te voorkomen. Alle experimentele handelingen en de uiteindelijke euthanasie gebeuren onder narcose om het ongerief tot een minimum te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 april 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee