



Niet-technische samenvatting 20197944

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het opzetten en gebruiken van een muismodel voor atopisch eczeem
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Eczeem, natuurlijk antibioticum, <i>Staphylococce</i> n infectie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" 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)	Wereldwijd lijden gemiddeld 20% van alle kinderen en 2-10% van de volwassenen aan eczeem, ook bekend als atopische dermatitis. Atopische dermatitis wordt vaak geassocieerd met andere allergische aandoeningen zoals astma of allergische rhinitis (loopneus), een allergische reactie van de neus zoals bijvoorbeeld bij hooikoorts. Deze associaties wijzen op het belang van het begrijpen en behandelen van deze huidziekte. Alhoewel de ziekte vaak als mild wordt voorgesteld, bezoekt een derde van de patiënten een arts voor behandeling. In de VS en de EU zijn ongeveer 15 miljoen patiënten gediagnosticeerd met atopische dermatitis zonder een definitieve genezing. Internationale experts op het gebied van <i>atopische</i> dermatitis zijn het eens over het feit dat de bacterie <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S.aureus</i>) een belangrijke rol speelt in het ziekteproces, zich uitend in belastende bijwerkingen zoals roodheid, huidplekken en het veroorzaken van infecties.
---	--

Aanwezigheid en groei van de *S.aureus* bacterie op de huid speelt waarschijnlijk een rol in de mate van ernst van de atopische dermatitis, doordat de bacteriën een reeks aan ziekmakende factoren afscheiden die de natuurlijke barrière van de huid beschadigen en de mate van ontsteking verhogen. Het gebruik van een lokaal toegediend antibacterieel middel dat zeer specifiek werkt tegen de *S. aureus* bacterie en andere, eventueel beschermende bacteriën en huidflora intact houdt, wordt beschouwd als een veelbelovende oplossing voor het probleem. In dit project wordt gebruik gemaakt van endolysinen als antibacterieel middel. Endolysinen zijn enzymen die uitgescheiden worden door fagen (=kleine virussen die op een natuurlijke en selectieve wijze bacteriën infecteren en doden). Het gebruik van endolysinen is een nieuwe strategie. In tegenstelling tot de traditionele antibiotica zijn de endolysinen doelgerichte antibacteriële enzymen die uitsluitend de niet-gewenste bacterie doden, terwijl ze de gewenste, goede bacteriën intact houden. Resistentie tegen het gebruik van de endolysinen is nog nooit gezien en wordt ook niet verwacht. Deze twee unieke eigenschappen, Doelgerichtheid en geen resistentie, onderscheiden de endolysinen van de traditionele antibiotica en maken ze geschikt voor langdurig, dagelijks gebruik. De twee doelstellingen van dit project zijn a) een muismodel te ontwikkelen en valideren voor atopisch eczeem en b) de bio activiteit te testen van de endolysinen en te testen in welke formulering ze het best werkzaam zijn. Het uiteindelijke doel van dit programma is het lanceren van een innovatieve therapie voor het behandelen van eczeem.

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

De opbrengsten die uit dit project verwacht worden zijn een nieuw muismodel voor eczeem. Hiermee kunnen de meest efficiënte endolysine formuleringen geselecteerd worden voor de behandeling van eczeem.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis: 1000. Voor dit project zullen alleen vrouwelijke muizen gebruikt worden, omdat bekend is dat mannelijke muizen minder geschikt zijn voor de groei van *S.aureus* en daardoor minder geschikt als modelsysteem.

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

Het is de opzet van dit project dat de muizen een stabiele infectie met *S.aureus* oplopen. Dit kan gepaard gaan met lichte irritatie van de huid. Voor het opbrengen van de bacterie zal de huid van de dieren geschoren worden onder een lichte vorm van anesthesie.

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

Licht ongerief voor 100% van de dieren

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen in het kader van het experiment gedood worden en de huid zal geanalyseerd worden op de aanwezigheid van bacteriën.



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 ontstaan van atopisch eczeem en het behandelen van de gevolgen van de infectie zijn een wisselwerking tussen het immuunsysteem, de aanwezige bacteriën op de huid (huid microbiom) en de toegepaste endolysinen. Deze wisselwerking kan alleen bestudeerd worden in een intact organisme middels *in vivo* experimenten

4.2 **Vermindering**

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

Alvorens deze dierexperimenten worden gestart, zullen er met behulp van een humane huid equivalent model *in vitro* gegevens worden verzameld over het meest effectieve dosis gebied. Hierdoor is er een meer gefocuste onderzoeksvraag voorafgaand aan de dierstudies. Dit voorkomt onnodige dierexperimenten en zorgt voor een zo min mogelijk aantal benodigde dieren

Voor het in de literatuur beschreven muizenmodel met een stabiele *Staphylococcus aureus* infectie zal eerst worden onderzocht of dit micro-organisme zich inderdaad handhaaft in dit model. Vervolgens kan er worden vastgesteld middels statistiek wat het kleinste aantal benodigde dieren zal moeten zijn om een verantwoord experiment uit te kunnen voeren.

In het eerste experiment zal het nemen van veegmonsters van de huid met behulp van een wattenstaafje statistisch vergeleken worden met het nemen van huidmonsters (biopt). Doordat het nemen van veegmonsters herhaaldelijk in de tijd uitgevoerd kan worden bij een en hetzelfde dier zou dit een besparing van het aantal dieren opleveren in vergelijking met de huidmonsters methode.

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.

Op grond van literatuurgegevens wordt verwacht dat het muismodel een representatief en gemakkelijk hanteerbaar model is voor atopisch eczeem veroorzaakt door een besmetting met de *S. aureus* bacterie.

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

De experimenten zullen uitgevoerd worden door bevoegd en bekwaam personeel. Het aanbrenge van de bacteriën en de teststoffen gebeurt op geschoren huid onder lichte anesthesie om stress bij de dieren zoveel mogelijk te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 augustus 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee