



## Niet-technische samenvatting 20184825-2

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de afweerrespons bij infectieziekten
1.2 Looptijd van het project	01-04-2018 - 28-03-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	afweersysteem, ontsteking, herkenning

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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)	In dit project gaan we bepalen hoe de afweerrespons er uit ziet nadat de cellen van het afweersysteem een ziekteverwekker (pathogeen) hebben herkend. Herkenning van ziekteverwekkers door onze afweercellen is een cruciaal proces in het voorkomen van (chronische) infectieziekte. We willen graag bepalen welke componenten in de immuunrespons betrokken zijn in dit proces en onderzoeken of we die kennis kunnen gebruiken om de immuunrespons te verbeteren. Van een aantal componenten is al bekend dat deze ziekteverwekkers kunnen herkennen, maar er is nog veel onbekend. We voeren dit onderzoek uit met drie belangrijke ziekteverwekkers, namelijk <i>Borrelia</i> (bacterie, ziekte van Lyme), <i>Candida</i> (Schimmel, Candidiasis), en <i>Aspergillus</i> (Schimmel, Aspergillosis). We gaan kijken naar pathogeenspecifieke componenten maar ook naar componenten die belangrijk zijn bij alle drie de ziekteverwekkers. Bovendien, ons huidige kennis van de immunobiologie van infecties is gedefinieerd in specifieke laboratoriummuizenstammen. Ondanks
---	--

het feit dat veel fundamentele principes van de immunologie aan het licht komen, groeit de bezorgdheid dat muizen er niet in slagen om relevante aspecten van het menselijk immuunsysteem te ontwikkelen, wat de oorzaak kan zijn van het niet vertalen van ziektebehandelingen van 'bench to bedside'. Laboratoriummuizen leven in abnormaal hygiënische barrièrefaciliteiten zonder specifieke pathogenen (SPF). Om al deze redenen zullen we dan ook experimenten uitvoeren met muizen die worden gekweekt in omstandigheden die dicht bij die in de natuur staan (wildachtige muizen). Deze muizen hebben een gevarieerde genetische achtergrond en een veel rijkere microbiota, zodat ze beter de menselijke situatie weergeven. Hierdoor zijn effecten van de immunologie op infecties een betere weergave voor de menselijke situatie, waardoor de reproduceerbaarheid, vertaalbaarheid en robuustheid van de resultaten van de experimenten toeneemt.

Het eerste doel in dit onderzoek is het bepalen van de belangrijke componenten in de afweerrespons tegen deze ziekteverwekkers. Het tweede doel is het beïnvloeden van deze componenten in een infectiemodel bij muizen. Het derde doel is het bepalen van de verschillen in de immunorespons op infecties tussen muizen die in laboratoriumomstandigheden worden gekweekt en muizen die zijn gegroeid in omstandigheden die meer lijken op die in de natuur.

- |     |   |  |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | De resultaten van dit project kunnen in de toekomst bijdragen aan de ontwikkeling van een betere behandeling die beter op de individuele patiënt is afgestemd. Hierdoor worden de behandelingen mogelijk effectiever, en worden onnodige behandelingen en bijwerkingen voorkomen.  |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | We verwachten de komende 5 jaar in totaal maximaal 4400 muizen nodig te hebben.  |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De mogelijke negatieve gevolgen voor de dieren bestaan uit:<br>- Stress, ongemak, pijn en conditie verlies veroorzaakt door de infectie met <i>Borrelia</i> , <i>Candida</i> , of <i>Aspergillus</i><br>- Stress, ongemak en pijn veroorzaakt door injecties<br>- Ongemak en angst tijdens het bijkomen van narcose (meerdere keren) |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | Voor het totale onderzoek hebben we 4400 dieren nodig.<br>76,6% van deze dieren zal licht ongerief ondervinden<br>18,6% van deze dieren zal matig ongerief ondervinden<br>4,8% van deze dieren zal ernstig ongerief ondervinden.   |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | De proefdieren worden aan het einde van het experiment gedood om verder ongerief te voorkomen en om het bloed en de weefsels te kunnen verwijderen voor verdere analyse.   |

## 4 Drie V's

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom | Voordat we proeven met dieren gaan doen worden de componenten eerst uitgebreid in het laboratorium getest, zodat we alleen dierproeven doen met componenten die belangrijk zijn voor het afweersysteem. Om de verschillende componenten in de afweerrespons te bestuderen zijn geen proefdiervrije |
|-----|--|--|

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

alternatieven beschikbaar. Bij de afweerrespons zijn namelijk meerdere organen, weefsels en cellen betrokken die in het lichaam samenwerken.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Voorafgaand aan een dierproef wordt literatuuronderzoek gedaan naar relevante informatie met betrekking tot de dierproef om te voorkomen dat experimenten worden uitgevoerd die al eerder zijn gedaan. Daarnaast wordt op basis van statistiek, eerdere experimenten, en gegevens uit de literatuur, uitgerekend bij welk aantal dieren klinisch relevante en significante verschillen aangetoond kunnen worden, zodat niet meer dieren gebruikt worden dan nodig. Ook kunnen bepaalde experimenten voor de drie ziekteverwekkers worden gecombineerd waardoor minder dieren nodig zijn. Alleen de componenten die specifieke eigenschappen laten zien in een eerdere fase van het onderzoek zullen worden meegenomen in de volgende fase van het onderzoek. Op die manier worden zo min mogelijk dieren gebruikt om het doel van dit onderzoek te bereiken.

#### 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 dit onderzoek worden muizen gebruikt omdat het *in vivo* gedrag van de componenten van het afweersysteem niet in lagere diersoorten kan worden onderzocht. Het ongerief van het dier wordt zo laag mogelijk gehouden door het gebruik van anesthesie wanneer dit nodig is (bijvoorbeeld tijdens injecties of chirurgische ingrepen). De meeste proeven zijn kortdurend, waardoor de dieren nog weinig last hebben van de infectie maar hun afweerrespons wel te bestuderen is. Het ongerief ten gevolge van de infectie wordt geminimaliseerd door de experimenten te eindigen op het optimale tijdstip (bekend vanuit eerdere experimenten en literatuur).

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

Om stress te verminderen worden de dieren in groepen gehuisvest en wordt bijvoorbeeld kooiverrijking gebruikt. Daarnaast wordt het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd door dierverzorgers, biotechnici en/of de onderzoeker. Indien de gezondheid van het dier ernstig achteruit gaat (bijvoorbeeld te zien aan gedrag, gewichtsverlies) wordt het dier gedood. De gezondheid van de dieren wordt bepaald door gebruik te maken van een ziekte-activiteitsscore systeem.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 september 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Betreft een wijziging op een eerdere vergunning