



Niet-technische samenvatting 2015253

1 Algemene gegevens

- | | | |
|-----|--------------------------|---|
| 1.1 | Titel van het project | Het manipuleren van de stofwisseling van verkennercellen om het afweersysteem te sturen |
| 1.2 | Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | stofwisseling, dendritische cellen, afweerresponse, T cel polarisatie |

2 Categorie van het project

- | | | |
|-----|--------------------------------------|---|
| 2.1 | In welke categorie valt het project. | ☒ Fundamenteel onderzoek |
| | | ☐ Translationeel of toegepast onderzoek |
| | | ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid |
| | | ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | | ☐ Hoger onderwijs of opleiding |
| | | ☐ Forensisch onderzoek |
| | | ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.1 | Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Om gezond te blijven hebben we een goed werkend afweersysteem nodig, om ons te beschermen tegen bijvoorbeeld infectieziekten. Wanneer ons afweersysteem niet meer goed werkt, kan dat niet alleen leiden tot een verhoogde kans op een infectieziekte, maar ook tot een verhoogde kans om verschillende aandoeningen zoals auto-immuunziektes, allergieën en zelfs kanker te ontwikkelen.</p> <p>De verkennercellen, ofwel dendritische cellen, spelen een cruciale rol spelen in de activering en regulering van ons afweersysteem. Er is daarom grote interesse in het ontwikkelen van therapieën die gericht zijn op het manipuleren van deze cellen, zodat we ons afweersysteem dusdanig kunnen</p> |
|-----|---|--|

beïnvloeden dat we eerder genoemde ziekten kunnen voorkomen of genezen.

In dendritische cellen vinden verschillende stofwisselingsprocessen plaats. Eerdere proeven met dendritische cellen in kweekschalen hebben aangetoond dat het specifieke type stofwisseling dat actief is in de cel bepaalt welke afweerrespons dendritische cellen op dat moment activeren. Het is echter nog niet bekend of de afweerrespons in een levend dier ook op deze manier wordt gereguleerd. Het huidige project heeft daarom als doel te bepalen of ook in levende dieren de stofwisselingseigenschappen van dendritische cellen bepalen welke afweerrespons er door deze cellen wordt geactiveerd. Om dit te onderzoeken zal gebruik worden gemaakt van dieren die, door middel van genetische modificatie, dendritische cellen hebben met een aangepaste stofwisseling. Van deze dieren zal vervolgens worden onderzocht of ze beter of juist minder goed beschermd zijn tegen bepaalde infecties, maar ook tegen de ontwikkeling van tumoren, allergieën of Type II diabetes; alle drie aandoeningen waarin het afweersysteem een belangrijke rol speelt.

Na uitvoering van dit project zullen we weten welke stofwisselingsprocessen in dendritische cellen belangrijk zijn voor de activering van specifieke afweerresponsen, en daarmee al dan niet bescherming bieden tegen het oplopen van verschillende ziektes. Deze kennis kan vervolgens als basis dienen voor de ontwikkeling van nieuwe immunotherapieën waarbij, door het manipuleren van de stofwisseling in dendritische cellen, bepaalde ziektes voorkomen of mogelijk zelfs genezen kunnen worden.

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

Vanuit wetenschappelijk oogpunt, zullen we na uitvoering van dit project weten welk type stofwisseling van belang is voor het aansturen van bepaalde typen afweerresponsen door dendritische cellen in proefdieren. Vervolgens, kan deze kennis de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën waarbij deze stofwisselingsroutes in dendritische cellen gemanipuleerd worden, met als doel het afweersysteem te sturen in een richting waarmee hierboven genoemde ziekten voorkomen of genezen kunnen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

muizen
maximaal 4016

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

De negatieve gevolgen van dit project zullen voor het welzijn van de muizen beperkt blijven. Enkel bij infectie met de bilharzia (Schistosoma) worm en malaria en het tumor model bestaat er een kans dat de proefdieren daar vanwege koorts, gewichtsverlies en/of fysiek ongemak, hinder van ondervinden. Dit zal echter nauwkeurig gemonitord worden en ingegrepen worden wanneer zulke tekenen zich voordoen.

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

In fase 1 van het project zullen dieren worden gedood 1) na lokale immunisatie of 2) om afweercellen te kunnen isoleren en deze in kweekschalen in het lab te bestuderen. Bij deze procedures schatten we dat het ongerief laag is. In de 2 fase zullen de dieren geïnfecteerd worden met parasieten (Malaria of Bilharzia) of een bacterie (Listeria). Tijdens deze infecties bestaat de kans dat bij de parasitaire infecties matig, en in een uiterst geval, ernstig ongerief ontstaat bij de dieren. Dit zal nauwkeurig gemonitord worden en wanneer ernstig ongerief gedetecteerd wordt zullen de betreffende dieren worden gedood. In de 3^e en laatste fase, waarin Astma, Tumor groei en Type II diabetes als modellen worden gebruikt, is alleen bij de tumor groei kans om matig ongerief als gevolg van fysiek ongemak door de groei van de tumor. Voor Astma en Type II diabetes zal het

ongerief minimaal blijven. |

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Alle dieren worden gedood tijdens of aan het einde van de proef, teneinde de organen en de afweerrespons van de dieren volledig te kunnen bestuderen |

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. | Voor dit project kan geen gebruik gemaakt worden van proefdiervrije alternatieven omdat de complexiteit van de regulatie van afweerresponsen door dendritische cellen in levende dieren onvolledig kan worden nagebootst in kweek schaaltes in het lab. Daarnaast is het zo dat ondanks dat simpele modellen met gekweekte cellen hebben aangetoond dat stofwisseling in dendritische cellen een grote invloed heeft op hun functie, is het nog niet duidelijk hoe dat zich vertaalt naar de situatie in een levend organisme. Bijvoorbeeld de veranderingen in beschikbaarheid van voedingsstoffen in een levend dier zijn moeilijk te modelleren in kweekschalen, maar zullen wel een groot effect hebben op de stofwisseling en daarmee de functie van dendritische cellen in een dier. |
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Om het aantal muizen te verminderen zullen we eerst met behulp van celkweken in het lab testen of dendritische cellen met bepaalde genetische defecten in stofwisseling een veranderde capaciteit hebben om het afweersysteem te aan te sturen. Alleen als er op basis van deze celkweken een immunologisch effect is van de metabole defecten in dendritische cellen, zullen proefdier modellen gebruikt worden. Als laatste zullen we conform de wet, het minimum aantal muizen gebruiken wat nodig is om biologisch en statistisch significante data te genereren. |
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermode(l)en de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. | Voor dit project zullen muizen worden gebruikt, omdat de stofwisseling en het afweer systeem van deze diersoort sterk overeenkomen met die van de mens. Daarnaast zijn er voor deze diersoort genetische gemodificeerde dieren beschikbaar waarin selectief dendritische cellen bepaalde afwijkingen in hun stofwisseling hebben. Dat biedt de unieke mogelijkheid om specifiek de rol van stofwisseling van dendritische cellen in de regulatie van het afweersysteem in levende dieren te bestuderen. Om dit te onderzoeken, zullen deze muizen getest worden in ziektemodellen waarvan bekend is dat 1) dendritische cellen een centrale rol spelen in het reguleren van de afweerrespons tijdens deze ziektes 2) ze model staan voor ziektes die veelvuldig bij de mens voorkomen en een grote impact hebben op de volksgezondheid. De ziektemodellen die gebruikt zullen worden in deze studie zijn bepaalde infecties (Malaria, Bilharzia en Listeria) en niet infectieuze ziektemodellen waarbij het immuunsysteem een belangrijke rol speelt (allergische astma, tumorgroei en obesitas gedreven Type 2 diabetes). |
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. | Alle injecties die bij deze ziektemodellen toegepast zullen worden, zullen onder narcose worden uitgevoerd, om zo min mogelijk stress en pijn te berokkenen. Daarnaast zal bij het Malaria en listeria infectie model, een gemuteerde parasiet en bacterie worden gebruikt waar de dieren niet of minder ziek van worden, zodat het meeste ongerief wordt voorkomen. Mochten de dieren tijdens de proeven toch meer ongerief ondervinden dan gewenst, dan zullen we de dieren doden aan de hand van 'humane

eindpunten' die specifiek voor deze proeven van tevoren zijn vastgesteld |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

|18 december 2015 |

Beoordeling achteraf

|ja |

Andere opmerkingen

| |