



## Niet-technische samenvatting 2015322

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Nieuwe behandelmethoden voor schadelijke afweerreacties
- 
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | afweerbalaans; virusinfecties in luchtwegen; auto-immuunziektes; ontstekingsziekten
- 

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. | X Fundamenteel onderzoek
- 
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* |  Translationeel of toegepast onderzoek
- 
- |  Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- 
- |  Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 
- |  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
-

### 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

Het afweersysteem is van levensbelang om ziekteverwekkers en kanker te bedwingen. Afweercellen, ook wel witte bloedcellen genoemd, zijn hiervoor uitgerust met krachtig wapentuig om bacteriën, virussen, schimmels, en kankercellen te bestrijden. Bij een infectie moeten afweercellen aangezet worden om ziekteverwekkers te bestrijden en zo het lichaam te beschermen. Maar soms schieten de afweercellen door. Ze reageren dan te hevig op de infectie, met als gevolg dat de afweercellen gezond weefsel beschadigen. Zo kunnen de afweercellen zelfs meer schade aanrichten dan de ziekteverwekker zelf. Bij auto-immuunziektes en ontstekingsziektes zorgen afweercellen voor schade door per abuis gezond weefsel aan te vallen, terwijl er niet eens sprake hoeft te zijn van een infectie. Het is dus van groot belang dat afweercellen uitgezet worden wanneer ze niet meer nodig zijn. Daarom bezitten afweercellen ingebouwde remmen, om een juiste afweerbilans te handhaven. Wij onderzoeken deze afweerremmen, met als doel nieuwe medicijnen te vinden die doorgeslagen afweerreacties remmen en weefselschade voorkomen. Het uiteindelijke doel is om nieuwe behandelingsmethoden te ontwikkelen voor ernstige infecties van de luchtwegen, bijvoorbeeld door het RS-virus, en auto-immuunziektes, waarvoor momenteel nog geen toereikende behandelingen beschikbaar zijn.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met dit project willen wij het grondwerk leggen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die gebruik maken van afweerremmers om doorgeslagen afweerreacties te dempen. We onderzoeken eerst bepaalde functies van afweerremmers in menselijke cellen. Dit levert ons kennis op hoe afweerremmers werken in verschillende cellen van het immuunsysteem. Vervolgens kiezen we de meest veelbelovende afweerremmers uit voor vervolgtests in dieren. Zo verkrijgen we kennis van de onderliggende biologische werking van de afweercellen, en over de manier waarop schadelijke afweerreacties behandeld kunnen worden.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In dit project zullen muizen als proefdier gebruikt worden.  Aantallen: 6.000 muizen gedurende 5 jaar
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen krijgen luchtweginfecties en -ontstekingen, astma, en auto-immuunziektes om de mogelijke behandeling hiervan te kunnen testen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Van de proefdieren zullen 75% matig ongerief (4.500 muizen) en 25% licht ongerief (1.500 muizen) te verdragen krijgen.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen gedood om de organen van de muizen tot in detail, o.a. met de microscoop, te kunnen bestuderen.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom	De afweerbalans in het lichaam is uitermate complex. Het samenspel tussen meerdere organen speelt hierbij een cruciale rol. Bovendien kunnen nieuwe medicijnen die zich richten op afweerremmers niet direct in een patiënt getest worden. Eerst moeten we bewijzen dat ze werken in dieren en dat er geen onverwachte bijwerkingen zijn. Omdat we de complexiteit van een menselijk lichaam nog niet in een reageerbuisje kunnen nabootsen, kunnen we niet alle effecten van een medicijn
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

voorspellen aan de hand van experimenten zonder proefdieren.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Aan de hand van statistiek kunnen we berekenen hoeveel muizen we nodig hebben per experiment om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Zo kunnen we voorkomen dat we te weinig muizen gebruiken, waardoor het hele experiment nutteloos zou zijn, en ook dat we te veel muizen gebruiken, omdat we met minder al dezelfde conclusie konden trekken. Om dergelijke berekeningen uit te voeren baseren we ons op resultaten van wetenschappelijke onderzoeken die eerder door onze eigen onderzoeksgroep en anderen zijn gepubliceerd.

Ook bij het fokken van de muizen gaan er dieren verloren. Wij zullen de fok zodanig opzetten dat we zo min mogelijk dieren ongebruikt moeten afvoeren. Daarnaast gebruiken wij in onze experimenten voornamelijk vrouwelijke muizen, maar samenwerkende onderzoeksgroepen gebruik juist mannelijke muizen. Om verspilling te voorkomen (dat wil zeggen, dat muizen gedood worden zonder deel te hebben genomen aan een experiment) zullen wij mannelijke muizen beschikbaar stellen aan samenwerkende onderzoekers.

#### 4.3 **Verfijning**

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

In dit project maken we gebruik van muizen. Het nabootsen van de menselijke ziektes die voor ons van belang zijn, is goed beschreven in muizen. Ook het afweersysteem van muizen is goed gekarakteriseerd. Daarom zijn veel van de voor ons onderzoek benodigde hulpmiddelen alleen beschikbaar voor muizen. De functie van een afweerremmer kan bijvoorbeeld bestudeerd worden in muizen waarin deze remmer is verwijderd door genetische modificatie. Daarom zijn deze muizen voor ons onderzoek geschikte proefdieren.

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

Gedurende het verloop van de ziektes zullen we de dieren dagelijks beoordelen op welbevinden en gewicht. Bij onverwacht of overmatig ongerief zullen de muizen worden gedood.

[

Publicatie datum

01 februari 2016

Beoordeling achteraf