

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Geneesmiddelenontwikkeling voor atopisch eczeem
1.2	Looptijd van het project	08-4-2016 tm 31-3-2021
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Atopisch eczeem; huidbarriere; ontsteking; infectie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- 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)
- Chronische ontstekingsziekten van de huid zoals atopisch eczeem komen zeer veel voor en vormen een groot medisch en psycho-sociaal probleem. Het is een misvatting dat huidziekten slechts een 'cosmetisch' probleem zijn. Aangezien tot 15% van jonge kinderen lijdt aan eczeem, is de ziektelast voor patiëntjes en hun gezinnen enorm, met name voor de ernstige gevallen. Wij zien in onze praktijk vaak dat een heel gezinsleven ontwricht wordt door slapeloze nachten van ouders en kinderen. De meest gangbare therapie, corticosteroid ('hormoon') zalven, richten zich op onderdrukking van het immuunsysteem. De weerstand van ouders om hormoonzalven te gebruiken is groot, en andere vormen van locale therapie zijn dan ook gewenst. Ons onderzoek richt zich op andere benaderingen, gebaseerd op fundamenteel onderzoek naar genetica en biologie van eczeem. Hierin hebben wij en anderen vastgesteld dat in deze ontstekingsziekten, de barrièrefunctie van de huid en de micro-organismen op de huid (het 'microbioom') een belangrijke rol spelen. De mate waarin dit een rol speelt kan per patiënt verschillen. Zo zijn er patiënten met een erfelijke predispositie (filaggrine mutatie) die van nature een slechte huidbarriere hebben. Ook zijn er patiënten die voortdurend lijden aan bacteriele infecties van *Staphylococcus aureus*, waardoor de ziekte slecht beheersbaar is. Het is duidelijk dat niet iedere patiënt gebaat is bij dezelfde therapeutische benadering. Het ontwikkelen van een palet aan interventies, zowel immunologisch, antibacterieel als gericht op versterking van de huidbarriere draagt dan ook bij naar het breed gedragen idee van 'personalized medicine'. In het hier beschreven onderzoek ontwikkelen wij twee geneesmiddelen: één gericht zijn op het herstel en versterking van de huidbarrière, en één gericht op het corrigeren van huidinfecties door het herstellen van de aanwezige bacteriepopulatie, het microbioom. Het eerste geneesmiddel is afgeleid van de reeds bekende koolteerzalf waarvan wij onlangs hebben laten zien dat het de huidbarriere versterkt (zie artikel in het NRC van 30 januari 2013, waarin uitgebreid aandacht wordt besteed aan onze ontdekking). Het tweede geneesmiddel is gebaseerd op een nieuwe klasse van zeer specifieke antibiotica die door ons zijn ontwikkeld uitgaande van vitamine B5.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Medisch/maatschappelijk belang: Wij verwachten dat wij een wezenlijke bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor het verbeteren van de huidbarrière en het in evenwicht brengen van de bacteriepopulaties van de huid. Deze therapieën zullen toepasbaar zijn op subgroepen van patiënten en dragen bij tot 'personalized medicine'. Hiermee zal de kwaliteit van leven van een grote groep patiënten en hun gezinsleden kunnen worden verbeterd.

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: 5000 Ratten: 2200
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De proefdieren (muizen, ratten) kunnen licht tot matig ongerief ervaren omdat zij door het aanbrengen van bepaalde stoffen een ontsteking en/of infectie van de huid krijgen. Deze kan ook jeuken of irriteren. Incidenteel zullen dieren worden blootgesteld aan een bacteriële infectie. Hierbij kan matig ongerief optreden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muizen: licht (14%), matig (86%) Ratten: licht (14%), matig (86%)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood en indien nodig worden bloed, huid en andere organen verzameld voor verdere analyse.

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.	Waar mogelijk gebruiken wij in vitro huidmodellen van menselijke cellen. Echter het verschijnsel ontsteking en infectie kan niet in al zijn complexiteit in het laboratorium worden nagebootst. Verder kunnen experimentele geneesmiddelen niet in de mens worden getest. Voor deze vraagstellingen is het noodzakelijk om gebruik te maken van proefdiermodellen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Wij hebben recent een aantal in vitro huidmodellen voor sommige aspecten van ontsteking en infectie gemaakt, die het gebruik van proefdieren, en met name het maken van transgene/knockout muizen vermindert. In de gevallen dat toch gebruik moet worden gemaakt van diermodellen, wordt gestreefd naar een goede balans tussen vermindering van aantal proefdieren met behoud van voldoende betrouwbaarheid van het experiment door een goede statistische onderbouwing van de experimenten.

- 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.
- Muizen zijn het aangewezen proefdier vanwege de beschikbaarheid van genetische modellen en ervaring beschreven in de literatuur. Wij zullen echter ook ratten gebruiken omdat deze meer geschikt zijn voor het testen van bepaalde geneesmiddelen en daardoor meer betrouwbare resultaten opleveren.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Binnen het onderzoeksteam is jarenlange ervaring met diermodellen voor huidaandoeningen en geneesmiddelenstudies. Alle experimenten worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 15-04-2016

Beoordeling achteraf | nee