



Niet-technische samenvatting 2016492

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Verhoogde zenuwactiviteit in astma
1.2 Looptijd van het project	01-05-2016 t/m 30-04-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Astma, remodeling, hyperreactiviteit, ontsteking, geneesmiddelenonderzoek

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 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

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)	Astma is een veelvoorkomende chronische ziekte en zelfs de meest voorkomende chronische ziekte op de kinderleeftijd. Astma wordt gekenmerkt door luchtweghyperreactiviteit voor bepaalde stimuli, leidend tot luchtwegvernauwing en benauwdheid. De mate van luchtweghyperreactiviteit is geassocieerd met de ernst van astma en met achteruitgang van de longfunctie. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, zijn echter slechts ten dele bekend. Dit project heeft tot doel meer inzicht te krijgen in één van de mogelijke aspecten die leiden tot luchtweghyperreactiviteit, door te onderzoeken wat de bijdrage is van een verhoogde zenuwactiviteit. Het is bekend dat er een verhoogde zenuwactiviteit is in astma. Het is echter niet bekend wat precies de oorzaak is van deze verhoogde zenuwactiviteit, welke signaalstoffen daarbij een belangrijke rol spelen en wat het effect hiervan is op symptomen en ernst van astma. Recente aanwijzingen suggereren dat er structurele veranderingen van luchtwegzenuwen optreden bij astma, wat ook wel 'neuronale remodeling' wordt genoemd. In dit project gaan we onderzoeken of neuronale remodeling een belangrijke onderliggende oorzaak is van astmaklachten. We zullen in detail in kaart brengen welke specifieke structurele veranderingen zenuwen ondergaan bij astma. Vervolgens zullen we met experimentele modellen onderzoeken of bepaalde signaalstoffen die kunnen aanzetten tot zenuwgroei, hier een belangrijke rol in spelen. Tot slot zullen we onderzoeken wat het directe effect van neuronale remodeling is op luchtweghyperreactiviteit. Door deze studies zal het begrip van mechanismen die ten grondslag liggen aan symptomen van astma groter worden, waardoor nieuwe therapieën ontwikkeld kunnen worden die ingrijpen op de verhoogde zenuwactiviteit in astma. Als laatste stap in dit onderzoek zullen we daarom nieuwe therapieën testen die ingrijpen op de verhoogde zenuwactiviteit in astma.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Verwacht wordt dat het project fundamentele nieuwe inzichten oplevert in de mechanismen van neuronale remodeling en hoe dit bijdraagt aan luchtweghyperreactiviteit bij astma. Op basis van deze onderliggende mechanismen kunnen nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen of nieuwe therapieën worden geïdentificeerd, leidend tot een verbeterde behandeling van astma patiënten.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zal gebruik gemaakt worden van muizen en cavia's. In totaal worden er 1056 muizen en 880 cavia's aangevraagd voor een periode van 5 jaar.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven. Het meeste ongerief wordt ondervonden door dieren die meerdere keren worden blootgesteld aan allergeen om zo de ontwikkeling van chronisch astma te kunnen bestuderen. Daarnaast ondervinden de dieren ongerief door het inademen van vernevelde geneesmiddelen en door injecties ten behoeve van de proeven, bijvoorbeeld om de dieren gevoelig te maken voor een allergische reactie (sensitisatie), of ter verdoving.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven waarvan het totaal te verwachten ongerief matig is.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na afloop van de experimenten gedood in het kader van de proef. Dit is noodzakelijk om weefsels en bloed te kunnen onderzoeken.

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.	Er wordt door ons veel gebruik gemaakt van <i>in vitro</i> technieken om mechanismen, die belangrijk zijn voor astma, te onderzoeken. Dit gebeurt voornamelijk door middel van studies in geïsoleerde luchtwegcellen van menselijke oorsprong, met behulp van zogenaamde celweek technieken. Desalniettemin blijft de stap naar het proefdier noodzakelijk, omdat alleen in het proefdier de samenhang van onderliggende processen kan worden bestudeerd. Ook omdat we in dit project onderzoek doen naar de rol van zenuwen, welke via een reflexmechanisme via het centrale zenuwstelsel luchtweghyperreactiviteit opwekken, zijn proefdierstudies onmisbaar.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Vermindering van het aantal dieren wordt bereikt door een gedegen statistische analyse om de benodigde groepsgrootte vooraf te bepalen. Vermindering van het aantal dieren vindt ook plaats door gedegen vooronderzoek <i>in vitro</i> , waarbij de stap naar het dier pas wordt gezet als hiertoe concrete aanleiding bestaat vanuit door onszelf of collega-onderzoekers verkregen gegevens. Voorts vindt vermindering van het aantal dieren plaats door het gebruik van de zogenaamde longslice methode in specifieke experimenten. In dergelijke experimenten kunnen verschillende experimentele behandelingen tegen een controle conditie uit hetzelfde dier worden getoetst, zodat minder dieren nodig zijn.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de	De muis is bijzonder geschikt voor de gekozen experimenten vanwege de mogelijkheid mechanismen in kaart te brengen met beschikbare moleculaire en genetische standaardmethoden en transgene dieren. Dit is van essentieel belang omdat op deze wijze een alomvattend beeld kan worden verkregen van de mechanismen die betrokken zijn bij neuronale remodeling. Voor sommige experimenten is de cavia meer geschikt, met name voor het testen van nieuwe (experimentele) therapieën, omdat de anatomie en fysiologie van de longen van de cavia sterk overeenkomt met die van mensen in vergelijking met muizen.

doelstellingen van het project.

Voor sommige vraagstellingen is het intacte dier noodzakelijk, maar tevens hebben wij methoden ontwikkeld waarmee we in de longslice *ex vivo* onderzoek kunnen doen om zo het dier zelf niet of minder te hoeven blootstellen aan experimentele behandelingen. *Ex vivo* wil zeggen: in organen die operatief uit het proefdier zijn verwijderd en in een geschikt medium in leven worden gehouden

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

Het welzijn van de dieren wordt nauwlettend bewaakt en gerapporteerd in een welzijnsdagboek op individuele basis. Er wordt ten hoogste matig ongerief verwacht in deze studies. Zou er incidenteel toch ernstig ongerief voor het dier ontstaan, dan wordt het experiment voortijdig beëindigd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

10 mei 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee