



## Niet-technische samenvatting 2015230

**1 Algemene gegevens**

|                              |                                                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Karakterisering en modulatie van het afweersysteem in de lever tijdens virale infecties |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar                                                                                  |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Chronische virale infectie, immuun systeem, virale hepatitis                            |

**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) | Meer dan 500 miljoen mensen lijden wereldwijd aan chronische infecties met hepatitis virussen. Er zijn verschillende hepatitis virussen bekend, maar het hepatitis B virus en het hepatitis C virus zijn het meest bekend. Deze virussen nestelen zich in levercellen van de patiënt. Een deel van de mensen die geïnfecteerd worden met de virussen zijn in staat om de infectie zelf te overwinnen, maar in veel gevallen is het afweersysteem niet in staat het virus te overwinnen, waardoor een chronische infectie ontstaat. Een chronische infectie kan gepaard gaan met ernstige schade van de lever (leverfibrose of levercirrose) en/of leverkanker. Ongeveer 1 miljoen mensen sterft jaarlijks aan de gevolgen van een chronische hepatitis infectie. Het is niet bekend waarom de ene persoon het virus kan klaren, terwijl de andere een chronische infectie ontwikkelt. Voor behandeling worden op dit moment |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

virusremmers gebruikt die het virus kunnen onderdrukken. Echter, deze medicijnen zijn duur, moeten levenslang ingenomen worden, en kunnen aanleiding geven tot bijwerkingen. Een verbetering van de behandeling is daarom noodzakelijk. Studies naar virus infecties in de menselijke lever zijn zeer moeilijk uit te voeren zijn in patiënten. Om deze reden is ervoor gekozen om het onderzoek uit te voeren in muizen met een chronische lymfocytochoriomeningitis virus (LCMV) infectie. Dit is een geaccepteerd model voor onderzoek naar het afweersysteem in de lever bij chronische virus infecties.

Dit project heeft als doel om de afweerreactie tijdens virus infectie in de lever in kaart te brengen, en om deze kennis te gebruiken voor het selecteren en testen van nieuwe middelen die het afweersysteem kunnen versterken om het beloop van de chronische virus infectie ten goede te keren. |

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

Wetenschappelijk belang: Het onderzoek naar de afweerreactie in de lever tijdens chronische virus infecties moet leiden tot inzichten in de factoren die een chronische infectie kunnen overwinnen, dan wel in stand kunnen houden.

Maatschappelijk belang: Nieuwe en/of verbeterde therapieën te ontwikkelen om chronische virale lever infecties te behandelen om de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren en mortaliteit te verminderen. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd worden in totaal 3660 muizen gebruikt. |

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

Muizen zullen via een eenmalige injectie geïnfecteerd worden met het lymfocytochoriomeningitis virus (LCMV). De infecties zelf resulteert in tijdelijk ongerief, en de muizen zullen hier zelf van herstellen. Verder zullen de muizen licht ongerief ervaren door verschillende toedieningen, zoals injecties, wegen en bloedafnames. Toediening van nieuwe afweersysteem stimulerende middelen kan kort matig ongerief geven. |

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

De verwachte ernst van de dierproeven varieert van licht (720) tot matig (2940) |

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen. |

## 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.

Naast onderzoek met dieren worden ook materiaal van patiënten en menselijke afweercellen onderzocht in ex vivo of in vitro experimenten zonder het gebruik van proefdieren. Het gebruik van proefdieren blijft vooralsnog onmisbaar om de ontwikkeling en het in stand houden van een afweer reactie tegen een virus te bestuderen. Het complexe proces dat leidt tot deze afweer reactie vereist een levend organisme en kan niet benaderd worden in een weefselkweek of theoretische modellen.

#### 4.2 Vermindering

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

Het aantal dieren zal tot een minimum beperkt worden. Voorafgaand aan een studieplan wordt met behulp van statistische berekeningen de minimale groepsgrootte bepaald die nodig is om verschillen tussen groepen aan te kunnen tonen. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (met dezelfde erfelijke achtergrond en vrij van specifieke ziekteverwekkers) wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Daarnaast hebben wij jarenlange ervaring met dit model waardoor een technisch correcte uitvoering gegarandeerd is. Tevens wordt het aantal dierproeven zo gering mogelijk gehouden doordat –indien mogelijk– testen gedaan worden op humaan materiaal en in vitro 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.

De dierproeven zullen uitsluitend uitgevoerd worden in de muis, omdat we weten dat afweerreacties in deze dieren vaak voorspellend zijn voor de te verwachte reacties in mensen. Infectie van de muis met het lymfocytochoriomeningitis virus (LCMV) heeft in het verleden al geleid tot wetenschappelijke doorbraken (waaronder verschillende Nobel prijzen) die de kennis over het functioneren van het afweersysteem enorm vooruit hebben geholpen. Verschillende bevindingen die gedetailleerd in dit model in kaart zijn gebracht, zijn later bevestigd in mensen. Dit model is daarom een ideaal model om de complexe afweer reacties tegen virale infecties grondig te bestuderen.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel volgens een vooraf vastgelegd protocol.

Als de infectie door onbekende factoren afwijkt en meer dan het verwachte ongerief oplevert, zal het lijden van de muis beperkt worden door de muis op een humane manier te doden. Het welzijn van de muizen wordt dagelijks gecontroleerd. Bij bepaalde toedieningen van afweer-stimulerende middelen wordt zelfs vaker gecontroleerd om eventueel onverwacht ongerief tijdens de piekconcentratie van het middel tijdig vastgesteld wordt.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 juni 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

