



Niet-technische samenvatting 2017944

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van beta-catenine in de ontwikkeling van astma in muizen blootgesteld aan huisstofmijtallergeen.
1.2 Looptijd van het project	4 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Astma, luchtwegepitheel, genetica, behandeling, preventie

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 chronische ontstekingsziekte waarbij benauwdheid, piepende ademhaling en kortademigheid optreden. Astma wordt veroorzaakt door blootstelling aan allergenen en virussen, maar ontwikkelt zich alleen in mensen met een aanleg voor de ziekte. Astma is de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen en geeft een sterk verlies van de kwaliteit van leven. Astma kan niet worden genezen, de behandeling onderdrukt alleen de symptomen. Niet alle patiënten reageren goed op deze behandeling, en de behandeling stopt de veranderingen in de longen niet. Nieuwe manieren om astma te kunnen genezen of voorkomen zijn daarom van groot belang. Onze longen worden beschermd tegen ingeademde virussen en allergenen door het zogenaamde luchtwegepitheel. Een eiwit dat belangrijk is voor het intact blijven van het luchtwegepitheel is E-cadherine. Wij hebben in ons voorwerk laten zien dat het luchtwegepitheel kwetsbaar is in mensen met aanleg voor astma. Verlies van E-cadherine, dat voor de hechtende werking van het epitheel zorgt, speelt daar mogelijk een rol in. Dat geldt ook voor het vrijkomen van het daaraan gekoppelde beta-catenine, wat schadelijke effecten kan hebben binnen de cel. In dit project willen wij onderzoeken of verlies van E-cadherine en het vrijkomen van beta-catenine in het luchtwegepitheel bijdraagt aan het ontstaan van astma na blootstelling aan huisstofmijtallergenen. Ook proberen we de effecten hiervan te remmen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten dat dit project ons meer zal leren over de rol die verlaging van E-cadherine en het vrijkomen van beta-catenine in het luchtwegepitheel speelt in het ontstaan van astma. Ook verwachten we te leren of we de gevolgen hiervan kunnen verminderen met een nieuwe farmaceutische behandeling die de schadelijke effecten van beta-catenine tegengaat. We verwachten nieuwe aangrijpingspunten te vinden, waarvoor geneesmiddelen ontwikkeld kunnen worden waarmee astma kan worden voorkomen of genezen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, 816 in een periode van 4 jaar.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen worden blootgesteld aan huisstofmijtallergenen die in de mens astma kunnen veroorzaken. Bij herhaalde blootstelling hieraan kunnen de muizen last van allergische verschijnselen krijgen zoals een jeukende neus, benauwdheid en niezen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De muizen ondergaan herhaalde toedieningen van allergenen via de neus onder lichte anesthesie. Deze handelingen leiden tot ten hoogste een matig ongerief (code 2). In een deel van de muizen zal een longfunctiemeting plaatsvinden onder volledige anesthesie, gevolgd door euthanasie (terminaal; code 1).

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Het experiment eindigt met een longfunctiemeting onder algehele narcose. Na afloop van deze longfunctiemeting worden de muizen onder volledige narcose gehouden en vindt er euthanasie plaats.
-----	---	--

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.	We hebben zoveel mogelijk van het voorwerk uitgevoerd met proefdiervrije methodes, zoals celkweek van humane cellijnen en primaire cellen verkregen uit astmapatiënten en gezonde controlepersonen. Voor het bestuderen van het ontstaan van astma, waarbij meerdere celtypes en hun interacties een belangrijke rol spelen, blijft het echter nodig ook dierproeven uit te voeren.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	- We voeren een statistische berekening uit waarmee we bepalen hoe we met zo min mogelijk dieren toch de vraagstelling op een betrouwbare manier kunnen beantwoorden. - We proberen per proefdier zoveel mogelijk materiaal te verzamelen en systematisch op te slaan om op een later moment alsnog te kunnen gebruiken voor nieuwe onderzoeksvragen, zonder dat hier een nieuwe dierproef voor hoeft te worden ingezet.
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.	Wij gebruiken muizen omdat we in de muis de aanleg voor astma goed kunnen nabootsen. Ons proefdiermodel is een nauwkeurig model voor de astma-gevoelige persoon, die na allergeenblootstelling astma gaat ontwikkelen. We gebruiken de astma-genen en de allergenen die ook bij de mens het ontstaan van astma opwekken. Daarnaast worden de analysemethodes zoveel mogelijk verfijnd en hebben we geïnvesteerd in nieuwe longfunctieapparatuur waarmee we dezelfde meting voor longfunctie als bij de mens kunnen uitvoeren.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt	Als onderdeel van de verfijning van de dierproef zetten wij zeer ervaren biotechnici in bij de handelingen aan de proefdieren. Dit vermindert voor een groot deel de stress en het lijden ten gevolge van de handelingen. Daar waar de muizen een kans lopen op pijn door de handelingen wordt altijd pijnbestrijding toegepast. De muizen worden steeds zo kort mogelijk uit hun eigen omgeving gehaald en zo snel mogelijk weer teruggezet in de kooi en in het rek, waardoor ze steeds maar kort aan de mogelijke stress door de handelingen blootstaan. Alle dieren in experiment worden heel

[

mogelijk te houden.

regelmatig gecontroleerd op tekenen van ongerief.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 juni 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee