



Niet-technische samenvatting 2017902

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Respiratoir syncytieel virus infecties in dieren met normale of verzwakte afweer
1.2 Looptijd van het project	Vijf jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Luchtweginfectie, pathogenese, immuunsuppressie, fluorescentie

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Humaan respiratoir syncytieel virus (HRSV) is een zeer besmettelijk virus dat ieder winterseizoen luchtweginfecties veroorzaakt bij mensen van alle leeftijden. In de meeste gevallen blijft de ziekte beperkt tot een flinke verkoudheid, maar soms ontwikkelt zich een ernstige longontsteking. Baby's onder de leeftijd van zes maanden, ouden van dagen en mensen met een verzwakt afweersysteem lopen het grootste risico op ernstige ziekte. Ons doel is om beter te begrijpen welke factoren bepalen of een HRSV infectie leidt tot milde of juist ernstige ziekte. Bij baby's met ernstige HRSV infecties lijkt het afweersysteem te ontsporen: ontstekingscellen en slijmvorming verstoppen de luchtwegen en veroorzaken zo benauwdheid. Onze hypothese is dat ernstige HRSV infecties van dit type alleen kunnen ontstaan na vroege en snelle verspreiding van de infectie
---	--

binnen de onderste luchtwegen. Dankzij de beschikbaarheid van recombinant HRSV stammen die fluorescente eiwitten tot expressie brengen kunnen we dit proces nu gevoelig in beeld brengen. We kijken daarbij niet alleen naar de afweer van de gastheer tegen HRSV, maar ook naar de bijdrage van bacteriële luchtweginfecties.

In ouden van dagen en mensen met een verzwakt afweersysteem verlopen infecties met HRSV op een andere manier, en wordt ziekte vooral veroorzaakt door het onvermogen van het afweersysteem om de geïnfecteerde cellen op te ruimen. Wij gaan daarom onze fluorescerende virussen gebruiken om te bestuderen in welke cellen en weefsels het virus aanwezig blijft in dieren met een verzwakt afweersysteem.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | De resultaten van dit onderzoek zullen leiden tot een beter fundamenteel begrip van de factoren die HRSV ziekte beïnvloeden. Dit zal mogelijk leiden tot ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen of andere interventiemethoden die de ernst van HRSV infecties verminderen. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor deze studies gebruiken we maximaal 648 katoenratten, maximaal 720 muizen en maximaal 96 fretten. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | In het eerste deel van ons onderzoek concentreren we ons op de gebeurtenissen tijdens de eerste dagen na HRSV infectie. Het ongerief voor de dieren zal in deze kortdurende experimenten beperkt blijven. In het tweede deel bestuderen we persisterende aanwezigheid van HRSV in dieren met een verzwakt afweersysteem, waardoor ongerief kan optreden als gevolg van de langdurige infectie, of als gevolg van de verzwakking van het afweersysteem die gevoeligheid voor andere infectieziektes kan vergroten. Door strikte toepassing van humane eindpunten wordt ernstig ongerief voorkomen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Katoenratten: max n=216 (33%) mild, max n=432 (67%) matig;
Muizen: vooronderzoek n=144 (20%) mild, daarna (afhankelijk van GO / NO GO beslissing) max n=576 (80%) matig;
Fretten: max n=96 (100%) matig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Tot besluit van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te 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. | Voorafgaand aan deze experimenten worden op grote schaal studies gedaan met cellen en weefsels. Dergelijke proefdiervrije studies zullen ook tijdens de looptijd van dit project het grootste deel van het onderzoek omvatten. Echter, om het ziekteproces na een virus infectie te begrijpen zijn proefdiervrije studies niet volledig te vervangen door studies met weefsels. Hierbij is vooral de interactie van het virus met het afweersysteem in celweek niet volledig na te bootsen. |
|-----|--|---|

4.2 **Vermindering**

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

In alle experimenten zal vooraf berekend worden wat het kleinste aantal dieren per groep is waarmee de gestelde vragen beantwoord kunnen worden. Daarnaast zal waar mogelijk geprobeerd worden om binnen een dierproef meerdere vragen tegelijk te beantwoorden, zodat controles efficiënt gebruikt kunnen worden en het totaal aantal dieren zo beperkt mogelijk blijft. |

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.

Voor HRSV bestaan geen proefdiermodellen die alle aspecten van het verloop van ernstige HRSV infecties in de mens volledig kunnen weergeven. We gebruiken daarom drie diersoorten voor verschillende deelvragen.

Katoenratten zijn erg gevoelig voor het virus maar bieden slechts beperkte mogelijkheden voor het meten van antivirale afweer. We gaan daarom een aantal bevindingen uit de katoenrat nader bestuderen in de muis, waar we de virus-specifieke afweer gevoelig kunnen meten. De gevoeligheid van fretten houdt het midden tussen die van de muis en de katoenrat. Een groot voordeel van de fret is dat de luchtwegen sterk lijken op die van de mens. Bovendien kunnen we fretten behandelen met afweer-onderdrukkende medicijnen die ook in het ziekenhuis bij transplantatiepatiënten worden gebruikt. |

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

De handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel en vinden waar mogelijk onder verdoving en met pijnstilling plaats. De dieren worden dagelijks gecontroleerd op welzijn. Humane eindpunten worden gebruikt om de negatieve gevolgen voor dierwelzijn te minimaliseren. Bij het bereiken van deze eindpunten worden dieren gedood om verder ongerief te voorkomen. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 12 juli 2017 |

Beoordeling achteraf

| Nee |

Andere opmerkingen

| Nee |