



## Aanvulling Niet-technische samenvatting

### Beoordeling achteraf 20184825-BA

1.1	Titel van het project	<b>1</b> Algemene gegevens Onderzoek naar de afweerrespons bij infectieziekten
		<b>2</b> Gebruik dieren
2.1	Welke diersoorten zijn gebruikt?	Muis
2.2	Hoeveel dieren zijn gebruikt?	531
2.3	Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	De meeste muizen (450) hebben licht ongerief ondergaan. 80 muizen hebben matig ongerief gehad. Één muis heeft terminaal ongerief gehad.
		<b>3</b> Opbrengsten
3.1	Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	<p>We konden veel inzichten verkrijgen over de rol van het aangeboren immuun geheugen. Dit is een soort geheugen dat onze immuuncellen verkrijgen wanneer er een infectie optreedt en dat een volgende herinfectie met een andere ziekteverwekker tegen gaat. Dit proces van leren noemen we "getrainde immuniteit". Met behulp van diersmodellen waarin we deze getrainde immuniteit toepasten bestudeerden we:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• De rol van de milt (een immuunorgaan) en miltcellen in getrainde immuniteit: In een studie met muizen om het immuun geheugen te verkennen, observeerden we dat het verwijderen van de milt geen invloed had op de productie van belangrijke ontstekingsfactoren in het lichaam. Het verhoogde ook niet het aantal immuuncellen die specifiek centraal staan in ontsteking. Het verwijderen van de milt voorkwam echter wel de toename van een type witte bloedcel dat belangrijk is voor deze verbeterde immuunrespons in het lichaam.</li><li>• De rol van dimethylitaconaat (DMI) in de regulatie van getrainde immuniteit: In een studie met muizen ontdekten we dat de toediening van DMI, een chemische stof die van nature door onze cellen wordt geproduceerd tijdens infecties, getrainde immuniteit kon induceren in menselijke cellen en muizen.</li><li>• De rol van Retinoic acid related orphan receptor-alpha (RORa) remming in getrainde immuniteit: We vonden dat het blokke-</li></ul>

ren van RORa, een specifiek eiwit in het lichaam, de immunrespons op Candida-infecties (getrainde immuniteit) versterkt en leidt tot sterkere ontstekingssignalen in het lichaam, waardoor de algehele immunreactie wordt versterkt.

- Het effect van IL-4 in getrainde immuniteit: Met behulp van nanodeeltjes ontdekten we de rol van interleukine-4 (IL-4), een ontstekingsremmend eiwit, in het moduleren van getrainde immuniteit. Bij muizen herstelde IL-4 de balans van het immuunsysteem tijdens een infectie en een daarop volgende herinfectie.
- De rol van vitamine B en ACC1 remmers in getrainde immuniteit: We ontdekten dat het toevoegen van bepaalde moleculen, zoals vitamine B en ACC1 (een eiwit betrokken bij de vetproductie) remmers aan een tuberculosevaccin, het immuunsysteem hielp sterker te reageren op infecties.

## 4 Nieuwe inzichten

### 4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Deze bevindingen betreffen ontdekkingen uit onderzoek in een vroeg stadium. Hoewel ze mogelijk niet onmiddellijk tot een vermindering leiden, hebben ze wel geleid tot inzichten in fundamentele mechanismen van getrainde immuniteit die toekomstige onderzoeken in ons laboratorium zullen begeleiden, wat mogelijk verfijning van toekomstige experimenten en daarmee gepaard gaande vermindering kan toestaan. Bovendien hebben we een sterke correlatie waargenomen tussen de voorlopige resultaten die we verkregen met onze *in vitro* protocollen, dat wil zeggen met celkweekjes in een petrischaal of buisje, en de gegevens die we in levende dieren (*in vivo*) verzamelden. Daarom geloven we dat door deze methoden te blijven gebruiken vóór dierproeven, we het aantal dieren in toekomstige experimenten kunnen blijven verminderen door middel van een trechterbenadering. We zullen onze hypothese en therapeutische interventies eerst blijven valideren *in vitro* (dus met celkweekjes in een petrischaal of buisje), voordat we doorgaan naar experimenten in levende dieren (*in vivo*). Zo hoeven we interventies die *in vitro* al niet succesvol waren, niet in dieren te testen. Echter, aangezien we ontstekingen op het niveau van een geheel organisme bestuderen, kunnen we op dit moment diermodellen in deze studies niet geheel vervangen door *in vitro* studies. Onze belangrijkste inzichten zijn:

1. Het is mogelijk om *in vitro*-analyses te gebruiken om basisaspecten van getrainde immuniteit op cellulair niveau te evalueren voordat we verder gaan met dieronderzoek. Hierdoor brengen we het aantal dierproeven in de toekomst omlaag.
2. Dat we ook menselijke cellen bij experimenten kunnen gebruiken om basismechanismen van getrainde immuniteit op cellulair niveau te testen, voordat we verder gaan met dierenstudies. Ook hierdoor kunnen we selectiever kiezen welke dierproeven noodzakelijk zijn om uitgevoerd te worden.

3. Dankzij dit project hebben we nu een beter begrip van bepaalde mechanismen die betrokken zijn bij getrainde immuniteit en kunnen we deze kennis (met name over de grootte van effecten en de variatie tussen dieren) gebruiken in statistische berekeningen om het aantal dieren dat nodig is voor toekomstige experimenten te verminderen.
4. Onze ervaring met de operaties voor miltverwijdering helpt ons deze dieren in de toekomst beter te monitoren en herstel te optimaliseren.
5. We hebben ervaring opgedaan met specifieke technische procedures die verfijning mogelijk maken in toekomstige experimenten.

## **5** In te vullen door CCD

Publicatie datum

30-5-2025

Andere opmerkingen