



Niet-technische samenvatting 20198846

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Sleutelen aan suikers in afweercellen om afweerresponsen te sturen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	suikers, verkennercellen, afweerrespons, therapie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	Er zijn verschillende typen afweerresponsen, waarvan de zogenaamde Type 2 afweerrespons er een is. Deze is enerzijds zeer belangrijk voor bescherming tegen wormeninfecties en ontwikkeling van Type 2 diabetes, maar anderzijds ook de oorzaak van allergieën en draagt het bij aan tumorgroei. Twee typen afweercellen, de dendritische cellen en macrofagen, zijn als verkennercellen zeer belangrijk voor het activeren van dit type afweerrespons. Er is daarom grote interesse in het ontwikkelen van therapieën gericht op het manipuleren van deze cellen, om Type 2 afweerresponsen dusdanig te beïnvloeden dat we eerder genoemde ziekten kunnen voorkomen of genezen. Eerdere proeven met dendritische cellen en macrofagen in kweekschalen hebben aangetoond dat een bepaald proces waarbij suikers worden gekoppeld aan eiwitten, zogenaamde suikerlabeling, essentieel is voor deze cellen om specifiek Type 2 afweerresponsen te activeren. Maar we weten nog niet of dit proces in
---	--

	levende dieren belangrijk is voor regulering van Type 2 afweerresponsen en voor bescherming tegen ziektes. In muizenstudies zullen we gaan uitzoeken hoe belangrijk suikerlabeling in dendritische cellen en macrofagen is om bescherming te beiden tegen ziektes waarin Type 2 afweerresponsen een belangrijke rol spelen, zoals wormeninfecties, kanker, allergieën of Type II diabetes. Ook zal getest worden of suikerlabeling selectief een rol speelt in Type 2 afweerresponsen of ook bij andere type afweerresponsen, zoals Type 1 responsen die belangrijk zijn voor bescherming tegen bacteriele infecties. Daarnaast zullen we in dit project testen of we manipulatie van suikerlabeling kunnen gebruiken als therapie tegen asthma en kanker.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We zullen een beter beeld hebben welke rol suikerlabeling speelt in het reguleren van de functie van dendritische cellen en macrofagen bij het aansturen van Type 2 afweerresponsen in levende dieren. Daarnaast, zal dit project ons een idee geven of we het manipuleren suikerlabeling kunnen gebruiken als behandeling tegen asthma en kanker. Dus dit project kan uiteindelijk bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe therapie tegen deze veel voorkomende en ernstige ziektes.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, maximaal 5214
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De negatieve gevolgen van dit project zullen voor het welzijn van de muizen beperkt blijven tot licht of matig. Matig ongerief kan optreden bij 1) infectie met de bilharzia (Schistosoma) worm door leverziekte (ongeveer 25% kans), 2) het tumor model door metastasen in de long of tumor groei onder de huid die respectievelijk potentieel ademhaling en bewegingsvrijheid beperken (ongeveer 30% kans), 3) infectie met listeria bacterie door ontwikkeling van koorts (ongeveer 20% kans) en 4) twee modellen waarbij macrofagen ophopen in de buikholte door een lokale ontsteking (100% kans). Dit zal echter nauwkeurig gemonitord worden en ingegrepen worden wanneer zulke tekenen zich voordoen. Daarnaast zullen bij het Astma en Type II diabetes model meerdere handelingen (injecties) worden uitgevoerd die op zichzelf licht het welzijn van de muizen zullen beïnvloeden, maar door het repetitieve karakter toch cumulatief als matig ongerief worden ingeschaald
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het merendeel van de dieren die worden gebruikt voor dierproeven in dit project zullen licht ongerief ondervinden. Enkel bij 3.4 genoemde ziektes is er kans op matig ongerief. Op basis van de aangegeven kans daarop betekent dat de verwachting is dat maximaal 122 (Schistosoma infectie), 51 (listeria infectie), 333 (tumor model), 97 (buikholte ontsteking model) 192 (Type II diabetes) en 256 (Astma) dieren matig ongerief kunnen ondervinden, wat neerkomt op een totaal van 1051 dieren van de 5214.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren worden gedood tijdens of aan het einde van de proef, teneinde de organen en de afweerrespons van de dieren volledig te kunnen bestuderen

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.
- Voor dit project kan geen gebruik gemaakt worden van proefdiervrije alternatieven omdat de complexiteit van de regulatie van afweerresponsen door suikerlabeling en de gevolgen voor ziekteprocessen onvolledig kan worden nagebootst in kweekschaaftjes.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Om het aantal muizen te verminderen zullen we eerst in celkweken gaan testen of er een immunologisch effect is wanneer suikerlabeling wordt gemanipuleerd. Alleen als dat zo is, zullen proefdiermodellen gebruikt worden. Daarnaast zal het minimum aantal muizen gebruikt worden wat nodig is om biologisch en statistisch significante data te genereren.
- 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 dit project worden genetische gemodificeerde muizen gebruikt, wat de unieke mogelijkheid biedt om specifiek de rol van suikerlabeling in dendritische cellen en macrofagen in de regulatie van het afweersysteem in levende dieren te bestuderen. De ziektemodellen in deze studie bootsen nauwkeurig ziektes na die veelvuldig bij de mens voorkomen en een grote impact hebben op de volksgezondheid.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Tijdens experimenten zal het welzijn van dieren nauwkeurig in de gaten gehouden worden. Daarbij wordt gekeken naar gedrag en fysieke kenmerken waarmee het ongerief dat de dieren ondervinden kan worden bepaald. Er voor elk experiment van tevoren vastgesteld bij welke mate van ongerief (de zogenaamde 'humane eindpunten') die dieren uit het experiment zullen worden genomen en worden gedood om de schadelijke gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 30-01-2020

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Geen