



Niet-technische samenvatting 202011285

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Effecten van signaaleiwitten op het herstel van longweefsel
1.2 Looptijd van het project	Vijf jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Weefselregeneratie, COPD, longfibrose, behandeling

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)	<p>Chronisch obstructief longlijden (COPD) en longfibrose zijn zeer ernstige ziekten waarbij de longen beschadigd raken. Patiënten krijgen hierdoor problemen met ademen en de meeste zullen er uiteindelijk aan overlijden. Ook hebben zowel COPD als longfibrose een desastreus effect op de kwaliteit van leven. In Nederland lijden meer dan driehonderdduizend mensen aan één van deze ziekten. Helaas bestaan er geen effectieve medicijnen en kan alleen een beetje symptoombestrijding worden toegepast. Daarom is meer onderzoek nodig om deze aandoeningen beter te begrijpen.</p> <p>Beide ziekten worden gekenmerkt door een sterk verminderd herstel van het longweefsel na schade door luchtverontreiniging, roken of bouwstof. De reactie op die schade uit zich verschillend bij beide ziekten. Bij COPD zijn er twee belangrijke ziektevarianten, namelijk een variant die veel ontstekingen</p>
---	---

in de luchtwegen heeft (chronische bronchitis genaamd), waardoor de luchtwegen opzwellen en geen lucht meer kunnen doorlaten, en een variant waarbij longblaasjes worden afgebroken en dus geen zuurstof meer aan het bloed kan worden afgegeven (emfyseem genaamd). Ook bij longfibrose zijn er verschillende ziektevarianten. Longfibrose-patiënten maken heel veel littekenweefsel aan in de longen waardoor de longen te stijf worden om te kunnen ademen. Een deel van de patiënten heeft daar weinig ontsteking bij, terwijl een ander deel juist veel ontsteking heeft. Het is belangrijk deze verschillen in de gaten te houden want medicijnen die symptomen kunnen bestrijden bij de ene variant kunnen juist heel schadelijk zijn bij de andere variant.

Alle ziektevarianten van COPD en longfibrose worden echter gekenmerkt door veranderingen in weefselherstel. Uit eerder onderzoek weten we dat er signaalstoffen zijn in de longen die de longen kunnen aanzetten tot weefselherstel. Wij willen nu verder onderzoeken of deze signaaleiwitten het herstel bij COPD en longfibrose in goede banen kunnen leiden. Ook willen wij inzicht krijgen in hoe die signaaleiwitten het weefselherstel precies stimuleren. Hiervoor willen we gebruikmaken van minilongen (miniluchtwegen en minilongblaasjes gemaakt uit longstamcellen) en diermodellen.

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

Ons fundamentele onderzoek heeft als doel om erachter te komen hoe bepaalde signaaleiwitten effect hebben op het herstel van longweefsel. Bovendien willen wij om de relevantie van het onderzoek voor patiënten te vergroten, onderzoeken of het toedienen van deze signaaleiwitten, of afgeleiden daarvan, het herstel van longweefsel kan stimuleren in muizen. Op basis van deze kennis kunnen mogelijk op termijn medicijnen worden ontwikkeld die de longen van COPD- en longfibrosepatiënten helpen herstellen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 3004 muizen.

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

Licht ongerief kan ontstaan door directe toediening van vloeistoffen en/of poeders in de long (om ziekten op te wekken of om weefselherstel te stimuleren). Ook kan het onder narcose brengen van dieren leiden tot licht ongerief.

Matig ongerief kan ontstaan ten gevolge van de ontwikkeling van COPD en longfibrose. Dieren kunnen hierdoor ademhalingsproblemen, gewichtsverlies en/of vermoeidheid ervaren. Bij een klein aantal van de dieren zou als gevolg van COPD en longfibrose ernstig ongerief kunnen ontstaan als er niet op tijd ingegrepen wordt. Aangezien de dieren tijdens het ontwikkelen van COPD of longfibrose goed in de gaten worden gehouden, zullen deze dieren vroegtijdig worden gedood voordat het ongerief ernstige vormen aanneemt.

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

Licht ongerief in ongeveer vijf procent van de dieren.
Matig ongerief in ongeveer vijftien procent van de dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Muizen worden volgens Europese wet- en regelgeving gedood. Organen, weefsels en bloed worden verzameld voor onderzoek.



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.

Weefselherstel van de longen kan niet goed worden onderzocht in gekweekte cellen omdat er verschillende soorten cellen bij betrokken zijn die een 3D structuur nodig hebben. Minilongen zijn hiervoor geschikter omdat ze meer lijken op 'echte' longen. Een bijkomend voordeel is dat we uit de longen van een enkele muis vele minilongen kunnen laten groeien en daardoor meerdere dingen tegelijkertijd kunnen testen. Om deze reden willen wij het mechanisme van hoe de signaalstoffen weefselherstel stimuleren uitdiepen in deze minilongen. Voor het uitgroeien van minilongen is echter wel vers longweefsel van muizen nodig, maar er is een sterk verminderd aantal nodig.

Daarna willen we onderzoeken of de signaalstoffen het herstel van longweefsel ook stimuleren in zieke dieren. Dieren zijn nodig omdat COPD en longfibrose zeer complexe ziekten zijn waarvan het ontstaan niet volledig in minilongen kan worden nagebootst.

4.2 **Vermindering**

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

Het onderliggende mechanisme zal onderzocht worden in minilongen. Omdat vele minilongen kunnen uitgroeien van cellen uit het longweefsel van een enkel dier, kunnen met één dier vele experimenten uitgevoerd worden. Hierdoor wordt het aantal benodigde dieren sterk verminderd.

Tijdens het onderzoek hebben we verschillende momenten waarop we bepalen of vervolgonderzoek gerechtvaardigd is. Wij zullen geen dierstudies uitvoeren als bepaalde signaalstoffen het herstel van longweefsel niet stimuleren.

Voor een experiment bepalen we op basis van statistische berekeningen het minimale aantal dieren dat voldoende is. Ook onderzoeken we zoveel mogelijk verschillende soorten ziekteverschijnselen per dier.

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.

We kiezen voor muizen omdat hun orgaanstructuur veel overeenkomsten heeft met mensen. Daarnaast kiezen we voor 4 ziektemodellen die de belangrijkste ziektevarianten van COPD en longfibrose vertegenwoordigen.

- een COPD-vorm die gekenmerkt wordt door ontsteking van de luchtwegen (bronchitis).
- een COPD-vorm gekenmerkt door afbraak van longblaasjes (emfyseem).
- een vorm van longfibrose die veel ontsteking heeft.
- een vorm van longfibrose die weinig ontsteking heeft.

Door deze verschillende modellen te gebruiken, kunnen we onze resultaten beter naar de klinische praktijk vertalen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Het welzijn van de muizen wordt regelmatig gecontroleerd. Als dieren ernstig ongerief lijken te gaan ontwikkelen, worden ze vroegtijdig gedood om ernstig lijden te voorkomen. Om stress, pijn en lijden te verminderen worden zoveel mogelijk behandelingen onder narcose uitgevoerd. Handelingen worden uitgevoerd door ervaren en gekwalificeerd personeel in speciaal daarvoor ingerichte laboratoria.

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15-10-2021

Beoordeling achteraf

NEE

Andere opmerkingen

NEE