



## Niet-technische samenvatting 20209205-BA

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Geneesmiddelen voor het beperken en herstellen van longschade bij COPD
1.2 Looptijd van het project	01-04-2020 tot 01-04-2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	COPD; longweefselherstel; farmacologie; geneesmiddelen

**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)	<p>COPD is een tot nu toe ongeneeslijke longziekte, die in de Westerse wereld meestal door roken wordt veroorzaakt. Patiënten met COPD hebben last van kortademigheid, hoesten en vermoeidheid. Dat zijn gevolgen van een ontsteking die schade veroorzaakt aan luchtwegen en longblaasjes.</p> <p>De schade kan niet worden hersteld met de huidige geneesmiddelen. En ook al is men gestopt met roken, toch worden de klachten na verloop van tijd vaak erger. Onze ambitie is het vergroten van de kansen voor behandeling. Het stoppen van verdere beschadiging, en - bij voorkeur - het herstellen van de beschadiging, zijn belangrijke doelstellingen voor dit onderzoek.</p> <p>In de longen komen voorlopercellen voor. Dat zijn cellen die zich nog moeten ontwikkelen tot hun uiteindelijke vorm en functie. Samen met andere cellen</p>
---	---

in hun micro-omgeving zorgen de voorlopercellen voor het herstel van longweefsel na schade. Bij patiënten met COPD werkt dit proces niet goed. Wij vermoeden dat met name de micro-omgeving niet goed functioneert door het ontstekingsproces, met als gevolg dat de voorlopercellen niet goed worden geactiveerd.

Het doel van het onderzoek is om de voorlopercellen weer te stimuleren tot weefselherstel en daarmee nieuwe aanknopingspunten te vinden voor longweefselherstel bij COPD. In het voorgestelde project willen we onderzoeken hoe de micro-omgeving en het herstelvermogen van de voorlopercellen defect raken als gevolg van de ontsteking. Deze kennis zullen we gebruiken om nieuwe experimentele geneesmiddelen te toetsen.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Een gedetailleerd inzicht in hoe het ontstekingsproces bij COPD de micro-omgeving van de voorlopercellen beïnvloedt.
  - Op basis van deze kennis zullen maximaal acht experimentele geneesmiddelen worden getoetst in muizen (sigaretten rook of elastase), vier experimentele geneesmiddelen in genetisch gemodificeerde muizen (SPC-TNF $\alpha$ ) en vier experimentele geneesmiddelen in cavia's. De genetisch gemodificeerde muizen ontwikkelen spontane emfyseemvorming in de longen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal 1772 wildtype muizen, 268 genetisch gemodificeerde muizen en 366 cavia's over een periode van vijf jaar.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Dieren ondervinden ongerief van de blootstelling aan prikkels (bijvoorbeeld sigarettenrook) waarmee verschijnselen van COPD worden nagebootst. Het meeste ongerief ondervinden dieren die behandeld worden met elastase, een middel dat ervoor zorgt dat het elastine wordt afgebroken in de long zodat de elasticiteit van longweefsel vermindert. Dit bemoeilijkt het ademen. Het ongerief hiervan is matig.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven in muizen. Het ongerief varieert van licht (910 dieren) tot matig (1130 dieren). De dieren die blootgesteld worden aan elastase of aan sigarettenrook ervaren het meeste ongerief (matig). Voor cavia's varieert het ongerief van licht (12 dieren) tot matig (354 dieren).
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na afloop van de experimenten getermineerd om weefsels en bloed te kunnen onderzoeken.

## 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.
- Vooraf gebruiken we weefselkweken om mechanismen te identificeren die bij longherstel van belang kunnen zijn. Waar mogelijk is, zullen de experimenten worden uitgevoerd met longweefsel van menselijke origine om proefdieren te sparen.
- Voor een betrouwbaar beeld van de effecten van experimentele behandelingen op de mechanismen van longherstel zijn proefdieren echter nog onmisbaar. Het herstelproces is afhankelijk van een samenspel van

longcellen en ontstekingscellen. Momenteel kan dat niet in het laboratorium worden nagebootst.

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

Met statistische analyse bepalen we vooraf de optimale benodigde groepsgrootte. Dit leidt tot vermindering van het gebruik van proefdieren. Een te grote groepsgrootte zou onnodig extra dieren verbruiken, terwijl een te kleine groepsgrootte de proef onbetrouwbaar maakt.

Het vooronderzoek wordt in het laboratorium gedaan met celkweken. De stap naar het dier pas wordt gezet als daar concrete aanleiding voor bestaat.

We kweken voorlopercellen op tot een cultuur waarin de activatie van deze cellen direct kan worden gemeten. Omdat dit alles buiten het proefdier wordt gedaan, en omdat de experimentele behandeling en de controle (zelfde condities, maar geen behandeling) dan met weefsel uit één dier kunnen worden getoetst, zullen minder dieren nodig zijn

- 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 sommige vraagstellingen is het intacte dier noodzakelijk, maar tevens hebben wij methoden ontwikkeld om met zogenaamde *organoïden* te werken. Een organoïd bestaat uit celweefsel van een orgaan dat uit het dier is verwijderd, maar nog intact functioneert en verder wordt gekweekt. Vooral voor onderzoek naar ernstige longschade is dit een belangrijke verfijning, omdat bij het gebruik van deze methode de dieren niet hoeven te worden blootgesteld aan schadeprickers of geneesmiddelen. Deze blootstelling gebeurt bij deze methode *in vitro*.

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

Voor alle muizenmodellen geldt dat we gebruik maken van zo kort mogelijke blootstelling aan prikkelende stoffen (sigarettenrook, elastase), dan wel van een transgeen muizenmodel dat geen additionele prikkelende stoffen vereist. Voor het bestuderen van chronisch COPD wordt een langdurig cavia model toegepast.

Het welzijn van de dieren wordt regelmatig nauwlettend beoordeeld en gerapporteerd in een welzijnsdagboek op individuele basis. Indien er ernstig ongerief is, wordt het experiment vroegtijdig beëindigd door deze dieren te termineren.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 juli 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee