



Niet-technische samenvatting 20198766

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de rol van glucocorticoiden signalering bij spiermassaverlies ten gevolge van longaanvallen bij COPD.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Spieratrofie, spierregeneratie, cortisol, longontsteking, emfyseem

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)	Longaanvallen (exacerbaties) bij chronisch obstructieve longziekten (COPD, waaronder longemfyseem) zijn acute opflakkingen van de ziekte, die vaak vergezeld gaan met een longontsteking. Spiermassaverlies draagt in sterke mate bij aan de ziektelast en dodelijke afloop bij COPD, en is gerelateerd aan de frequentie en ernst van deze longaanvallen. De samenhang tussen longontsteking en spiermassaverlies tijdens en na longaanvallen is nog niet opgehelderd, waardoor er nog geen goede behandeling ter voorkoming of vermindering van spierzwakte mogelijk is bij COPD. Ontstekingsreacties leiden tot de lichaamseigen aanmaak van het stresshormoon (glucocorticoïd) cortisol, dat een ontstekingsremmende werking heeft. Om deze reden worden ook synthetische glucocorticoïden toegediend aan COPD patiënten tijdens een longaanval. Van glucocorticoïden is echter ook bekend dat ze spiermassaverlies kunnen veroorzaken. In dit project wordt onderzocht in
---	--

welke mate en via welk mechanisme lichaamseigen glucocorticoïden verantwoordelijk zijn voor spiervmassaverlies, en of dit te voorkomen is met medicijnen. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van muizen met longemfyseem waarin longaanvallen worden nabootst die spiervmassaverlies opwekken.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Gewichtsverlies en verlies van spiervmassa (spieratrofie) komt vaak voor bij COPD (20-40% van de patiënten afhankelijk van het stadium van de ziekte). Spiervmassaverlies draagt, onafhankelijk van de longfunctie, in belangrijke mate bij tot de ziektelast voor zowel patiënt als maatschappij, door beperking van de inspanningscapaciteit, en verhoogt de kans op acute ziekenhuisopnames. Daarnaast lopen COPD patiënten met spiervmassaverlies een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden. Daarom is behoud van spiervmassa een belangrijk doel bij de behandeling van deze ziekte om levenskwaliteit en overlevingskansen te verbeteren. Specifiek interventies gericht op het voorkomen of herstellen van spiervmassaverlies na longaanvallen zijn echter nog niet beschikbaar. Een beter begrip van de rol van glucocorticoïden in spiervmassaverlies bij longaanvallen in COPD zoals beoogd in dit onderzoek kan daarom bijdragen aan de ontwikkeling van een verbeterde behandeling. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er worden maximaal 1360 muizen gebruikt in dit onderzoek. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Muizen zullen ongerief ondervinden ten gevolge van het opwekken van longontsteking om longaanvallen na te bootsen, injecties, herhaaldelijk bijkomen uit narcose (na toediening van stoffen in de luchtpijp of na röntgenopnames), en het leven met matig spiervmassaverlies. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Van deze muizen zal 88% matig en 12% licht ongerief ondervinden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd na afloop van de proef voor verder onderzoek van de spieren, biochemische analyses en opzetten van celkweek. |

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. | Longaanvallen in COPD patiënten zijn niet te voorspellen en de patiënten zijn tijdens en direct na een longaanval zeer kwetsbaar. Hierdoor is invasief onderzoek zoals vereist voor het verkrijgen van de hier te onderzoeken mechanismen zeer moeilijk te realiseren in de patiënt. Aangezien deze mechanismen die worden geactiveerd door een prikkel uit de long en resulteren in spieratrofie hoogstwaarschijnlijk een cascade omvat waarvan verschillende weefsels deel uitmaken, dienen deze bestudeerd te worden in een intact organisme. |
|-----|--|--|

4.2 Vermindering

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

De sterk gefaseerde proefopzet zorgt ervoor dat enkel veelbelovende bevindingen worden opgevolgd. Daarnaast zijn onze experimenten zo ingericht dat met een minimale hoeveelheid dieren statistisch relevante verschillen vastgesteld kunnen worden. Door gebruik te maken van röntgenopnames voor de bepaling van emfyseem en spiervolume zijn er minder proefdieren nodig.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De muis is de meest gebruikte diersoort in COPD onderzoek, waardoor onze resultaten ook te vergelijken zijn met de literatuur. Emfyseem is een veelvoorkomende vorm van COPD. Elastase toediening in de longen van de muis zoals hier gebruikt, bootst de anatomie van de emfysematische long na met beperkte effecten op het welzijn van de muis. Longontsteking is een frequente oorzaak van longaanvallen bij COPD, en wordt nabootst middels het opwekken van een steriele longontsteking. Omdat hierbij geen gebruik gemaakt wordt van levende bacteriën of virussen, blijft het ongerief beperkt en is het model meer reproduceerbaar. Tenslotte wordt de methode van toediening aan de longen aan het begin van dit project verfijnd teneinde ongerief en uitval verder te verminderen.

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

Het toedienen van injecties, geneesmiddelen en bloedafnames zal worden uitgevoerd door ervaren onderzoekers. Het toedienen van stoffen in de longen gebeurt onder algehele narcose. Het welzijn, gedrag en gewicht van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee