



Niet-technische samenvatting 20172124-7

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Op zoek naar therapie voor chronische darmontsteking
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	macrofagen, dendritische cellen, immuunsysteem, inflammatoire darm ziekten, microbioom/ bacterie

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>Meer dan 2.5 miljoen Europeanen lijden aan darmontstekingsziekten zoals Colitis Ulcerosa en Ziekte van Crohn. Dit zijn ernstige chronische darmziekten die vaak ontstaan bij jong-volwassenen met gevolgen voor hun opleiding, carrière en relaties. Door gebrek aan kennis over het ontstaan van chronische darmziekten zijn behandelingen gebaseerd op medicijnen die het afweersysteem onderdrukken. Hierdoor zijn patiënten hun hele leven afhankelijk van medicatie wat nadelen voor de patiënt heeft (bijwerkingen). Het is ook een grote kostenpost voor de maatschappij.</p> <p>Bij patiënten met darmontstekingsziekten ontstaat een hevige immuunreactie gericht tegen de micro-organismen in de darm. Vooral de macrofagen en dendritische cellen hebben een grote invloed hierop. Deze cellen zijn in groten getale aanwezig in gezonde darmen en zijn belangrijk voor het vormen van immuunreacties. Het doel van dit project is om macrofagen en dendritische</p>
---	--

cellen zo te beïnvloeden dat ontstekingen afnemen en zelfs verdwijnen. Voor het beïnvloeden van deze cellen willen wij zowel voedings- als microbiële- en chemische componenten gebruiken. De selectie van veelbelovende componenten wordt gemaakt op basis van literatuuronderzoek en proeven in het lab met cellen. De positieve effecten op macrofagen en dendritische cellen wordt eerst bepaald in cellen uit het beenmerg of de buikholte van muizen. Als deze experimenten goed uitpakken op de activiteit van de cellen worden de componenten verder getest in muizen met darmontstekingsziekten.

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

Wij verwachten componenten te vinden die macrofagen en dendritische cellen in de darm zo beïnvloeden dat ontstekingen worden geremd. Deze componenten kunnen dan verder ontwikkeld worden om te gebruiken als therapie bij patiënten met inflammatoire darmziekten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis
8100 muizen die een darmontstekingsziekte hebben, en ~~1755~~ 2223 muizen om cellen uit te isoleren. In totaal ~~9855~~ 10323 muizen.

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

Het merendeel (~~84,7~~ 80,1 procent) van de muizen heeft te lijden van de ontsteking van de dikke darm. Hierbij ontstaan diarree, bloedverlies, en gewichtsverlies (of minder gewichtstoename). De resterende ~~15,3~~ 19,9 procent van de muizen wordt als donor gebruikt voor cel isolaties

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

Door de darmontsteking wordt het ongerief van de dieren wordt bij ~~84,7~~ 80,1 procent ingeschat als "matig", aangezien het een langdurige ontsteking betreft. De overige dieren worden gedood voor het isoleren van weefsel en cellen en ondergaan dan licht ongerief (19,9%).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood, waarna de weefsels worden uitgenomen 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.

Voor onderzoek naar inflammatoire darmziekten zijn geen proefdiervrije alternatieven. Het bestuderen van de interactie tussen macrofagen, dendritische cellen, andere immuun cellen, en de darmflora en de gevolgen voor ontstekingen in de darm is onmogelijk te bestuderen buiten een levend organisme. Wel zoeken we eerst in cellen uit wat de effecten zijn van de te testen stoffen op de reactie van immuun celtypen macrofagen en dendritische cellen op bacteriën in een kweekschaal, zodat we zeker verwachten dat de stoffen die we in proefdieren gaan testen, effect hebben op het verloop van de colitis.

Ook groeien we uit darmweefsel van muizen darmslijmvlies cellen, die het maag-darmkanaal bekleden. Deze cellen vormen een belangrijke schakel in de afweer van de darm tegen binnentredende bacteriën, doordat de slijmvlies cellen een barrière vormen, en stoffen produceren die bacteriedodend zijn. Deze twee functies zijn in colitis verstoord. We willen met een speciale

techniek darmslijmvlies cellen kweken uit muizen darmweefsel (als een soort mini-darm in een kweekschaal) en bestuderen welke behandelingen helpen het darmslijmvlies beter te beschermen tegen kwaadaardige bacteriën. De slijmvliescellen uit de darm bevatten verschillende soorten cellen. Een cellijn bestaat uit één type cel en lijkt niet voldoende op de darm om deze vragen te kunnen beantwoorden, dus een cellijn kunnen we niet goed gebruiken voor dit doel.

4.2 **Vermindering**

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

We beperken het aantal dieren in het experiment op basis van eerdere studies, die aangeven bij hoeveel dieren een verbetering meetbaar moet zijn om een duidelijk effect aan te tonen.

Verder kiezen we voor een gefaseerde aanpak van de experimenten; als eerste wordt er een selectie gemaakt van veel belovende componenten op grond van proefdiervrije methoden en literatuur. Vervolgens worden de componenten op macrofagen en dendritische cellen uit muizenweefsel getest. Dit geeft minder ongerief vergeleken met directe testen in ontstekingsmodellen. Alleen bij meetbare effecten van geteste stoffen op de activiteit van immuun cellen testen we in muizen met darmontstekingsziekten. Aangezien er van een stemcel isolatie meerdere minidarm kweekjes gegroeid kunnen worden kunnen van 1 muis meerdere kweekjes getest worden, wat dus tot vermindering leidt.

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 maken gebruik van muizen omdat daarvan goed gekarakteriseerde modellen voor darmziekten bij de mens zijn. In deze studie zijn strikte evaluatiepunten ingebouwd waardoor wordt voorkomen dat de dieren te veel lijden. Er wordt voorkomen dat de muizen in experimenten blootstaan aan onbekende microben door ze te huisvesten in zogenaamde gefilterde kooien. Daardoor zijn de experimenten beter gecontroleerd en beter te herhalen. Als gevolg daarvan zijn er minder experimenten nodig om de werkzaamheid van de stof aan te tonen. We gebruiken vrouwelijke muizen zodat we de dieren in groepen kunnen huisvesten. We kiezen voor vrouwtjes, om gevechten tijdens experiment te voorkomen. Dit vechtgedrag bij mannetjes laat wonden na die van invloed zijn op de experimenten. Tot slot wordt er bij gewichtsverlies ten gevolge van de ziekte voer met veel calorieën aangeboden.

Het gebruiken van slijmvliescel-kweken als minidarmpjes in kweek leidt tot een meer verfijnde analyse van het effect van een stof op de darmslijmvlies functie, groei en celdeling. Een slijmvlies celkweek laat het toe deze processen in een kweekschaal te bestuderen zonder het effect van bacteriën of andere celtypen, wat tot meer specifieke resultaten leidt, omdat bijvoorbeeld de functies van specifieke celtypen gevolgd kunnen worden.

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

Om het lijden van de dieren te beperken voeren ervaren onderzoekers de experimenten uit. Deze ervaring is opgedaan in eerdere experimenten. De dieren worden regelmatig gecontroleerd (gewicht en gedrag) en criteria zijn vastgesteld om de dieren uit experiment te halen bij onverwachts lijden (niet verwacht in meer dan 1% van de dieren).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24-03-2022

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Het betreft een wijziging van AVD1180020172124-7.