



## 1 Algemene gegevens

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project       | Longherstel bij COPD  |
| 1.2 Looptijd van het project    | 01-09-2015 t/m 30-08-2020                                       |
| 1.3 Trefwoorden<br>(maximaal 5) | COPD, emfyseem, ontsteking, remodeling, geneesmiddelenonderzoek |

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- |   |
|---|
| <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 of het welzijn van mens of dier |
| <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 chronische longziekte die in de Westerse wereld meestal door roken wordt veroorzaakt. Patiënten met COPD hebben last van kortademigheid, hoesten en een beperkte inspanningscapaciteit. Dit wordt veroorzaakt door een onomkeerbare ontsteking die schade aan luchtwegen en longblaasjes teweegbrengt. De schade kan met de huidige behandelingsmogelijkheden niet worden hersteld, ook al is men gestopt met roken. Het longfunctieverlies is bij COPD progressief. Het stoppen van verdere beschadiging en het herstellen van de schade vormen dan ook belangrijke uitdagingen voor onderzoek met als doel het scheppen van kansen voor behandeling.</p> <p>Met dit project stellen wij ons tot doel om bij COPD longherstel te reactiveren met behulp van stamceltherapie en nieuwe experimentele geneesmiddelen. Wij hebben aanwijzingen dat chronische ontsteking verantwoordelijk is voor de verminderde activiteit van longherstel bij COPD. Door deze activiteit te herstellen met behulp van stamcellen en met geneesmiddelen die voorlopercellen kunnen reactiveren, denken wij weefselherstel bij COPD een nieuwe stimulans te kunnen geven.</p> <p>In het onderzoek zullen de mechanismen waarmee longherstel wordt geactiveerd in detail in kaart worden gebracht. Met de verkregen kennis worden een aangepaste vorm van stamceltherapie en experimentele geneesmiddelen geëvalueerd op hun mogelijkheid weefselherstel te bevorderen.</p> <p>Samengevat:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Verwacht wordt dat het project belangrijke inzichten zal opleveren in de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontbreken van adequaat weefselherstel bij COPD.</li><li>- Het doel is het ontwikkelen van nieuwe therapeutische toepassingen die weefselherstel bevorderen.</li></ul> |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?         | <p>Verwacht wordt dat het project fundamentele nieuwe inzichten oplevert in de mechanismen die aan de basis liggen van longschade en dat op basis van deze onderliggende mechanismen nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen kunnen worden geïdentificeerd die bijdragen aan longherstel.</p>  |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | <p>Er worden 3088 muizen aangevraagd voor een periode van 5 jaar.</p>  |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?   | <p>Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven. Het te verwachten ongerief voor de proefdieren varieert van minimaal tot matig. Dieren ondervinden ongerief van de blootstelling aan prikkels waarmee verschijnselen van COPD worden nagebootst. Het meeste ongerief wordt ondervonden door dieren die worden onderworpen aan het pneumonectomie-model waarmee longweefselherstel wordt bestudeerd.</p>   |

- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven. Het te verwachten ongerief varieert van minimaal tot matig.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden na afloop van de experimenten gedood in het kader van de proef. Dit is noodzakelijk 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. Er wordt door ons in eerste instantie gebruik gemaakt van *in vitro* technieken (d.w.z. met gekweekte cellen) om mechanismen die belangrijk zijn voor COPD te onderzoeken. Op deze wijze hebben wij mechanismen geïdentificeerd die bij longherstel van belang zouden kunnen zijn en zien wij kansen deze met stamceltherapie en experimentele geneesmiddelen te benaderen. Voor een zuiver beeld naar de mechanismen van longherstel en de effecten van experimentele behandelingen hierop, zijn proefdieren op dit moment echter nog onmisbaar. Het weefselherstelproces is afhankelijk van een samenspel van structurele longcellen en circulerende ontstekingscellen, wat met de momenteel beschikbare methoden *in vitro* niet kan worden nagebootst. Hiertoe zullen wij dan ook proefdieronderzoek moeten gebruiken.
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Vermindering van het aantal dieren wordt bereikt door een gedegen statistische analyse om de benodigde groepsgrootte vooraf te bepalen. Vermindering van het aantal dieren vindt ook plaats door gedegen vooronderzoek *in vitro* waarbij de stap naar het dier pas wordt gezet als hiertoe concrete aanleiding bestaat vanuit door onszelf of collega-onderzoekers verkregen gegevens. Voorts vindt vermindering van het aantal dieren plaats door het gebruik van de zogenaamde lung slice methode in specifieke experimenten. Deze methode maakt gebruik van plakjes longweefsel, die in kweek worden gebracht en waarin de activatie van cellen die bijdragen aan longweefselherstel direct kan worden gemeten. Tevens kan luchtwegvernauwing van de kleinere luchtwegen worden onderzocht. Omdat dit alles buiten het proefdier kan worden gedaan, en omdat in dergelijke experimenten verschillende experimentele behandelingen tegen een controleconditie uit hetzelfde dier worden getoetst, zullen minder dieren nodig zijn.
- 4.3 **Verfijning**  
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen De muis is bijzonder geschikt voor de gekozen experimenten vanwege de mogelijkheid mechanismen in kaart te brengen met beschikbare moleculaire en genetische tools (waaronder genexpressiearrays), en transgene dieren. Dit is van essentieel belang omdat op deze wijze een alomvattend beeld kan worden bepaald van de mechanismen die betrokken zijn bij longherstel. Tevens is de muis geschikt voor het evalueren van experimentele behandelingen in verschillende modellen,

diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

waaronder blootstelling aan stoffen die in verband worden gebracht met COPD (sigarettenrook, LPS, elastase). Voor al deze modellen geldt dat we gebruik maken van zo kort mogelijke blootstellingen om de vraagstelling adequaat te beantwoorden. Voor sommige vraagstellingen is het intacte dier noodzakelijk, maar tevens hebben wij methoden ontwikkeld waarmee we met de lung slice methode *ex vivo* onderzoek kunnen doen om zo het dier zelf niet te hoeven blootstellen aan de ziekteprikkels en experimentele behandelingen. *Ex vivo* wil zeggen: in celweefsel van een orgaan dat operatief is verwijderd maar nog intact functioneert. Vooral voor onderzoek naar ernstige longschade is dit een belangrijke verfijning.

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

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

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28-12-2015

Beoordeling achteraf

n.v.t.