



Niet-technische samenvatting 2016551

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Combinatietherapie bij COPD
1.2 Looptijd van het project	01-06-2016 t/m 31-05-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	COPD, luchtwegobstructie, ontsteking, remodeling, geneesmiddelenonderzoek

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	☐ Hoger onderwijs of opleiding
	☐ Forensisch onderzoek
	☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	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 ontsteking in de longen, die gepaard gaat met onomkeerbare structurele veranderingen (remodeling) in met name de kleine luchtwegen en schade aan de longblaasjes (emfyseem). Er is momenteel geen goede therapie voor het voorkomen en behandelen van COPD beschikbaar. De huidige therapie is voornamelijk gericht op het verlichten van de symptomen. Medicijnen die vernauwing van de luchtwegen bestrijden (bronchusverwijders) vormen de hoeksteen van de huidige behandeling van COPD. De twee meest gebruikte bronchusverwijders zijn β_2-adrenerge
---	--

agonisten en muscarine receptorantagonisten (anticholinergica). Voor de behandeling van COPD zijn momenteel diverse combinaties van langwerkende β_2 -agonisten en anticholinergica op de markt, die een betere bronchusverwijding geven dan hun afzonderlijke componenten. In farmacologische studies hebben wij eerste aanwijzingen gevonden die kunnen leiden tot een verklaring van dit elkaar versterkend effect.

Het bronchusverwijdend effect van langwerkende β_2 -agonisten, anticholinergica en hun combinatie in grote en kleine luchtwegen is tot dusverre onbekend. Dit is, gezien de prominente rol van de kleine luchtwegen bij COPD, echter van groot belang voor het verbeteren van luchtwegverwijdende therapie bij deze ziekte.

Daarnaast is onbekend in hoeverre de combinatie van deze middelen een gunstig effect heeft op de onderliggende oorzaken van COPD, zoals ontsteking, remodeling en emfyseem. Hetzelfde geldt rechterventrikelhypertrofie (RVH, toename van de spiermassa in de rechter hartkamer), een ziekte die vaak samengaat met COPD.

Met dit project stellen wij ons ten doel de bronchusverwijdende effecten van combinatietherapie met β_2 -agonisten en anticholinergica in grote en kleine luchtwegen te bestuderen. Daarnaast willen we onderzoeken of deze combinatietherapie ook tot effectieve remming van de ontsteking, remodeling, emfyseem en RVH bij COPD kan leiden. Ten slotte willen we de rol van enkele onderliggende moleculaire mechanismen bij bovenstaande processen nader bestuderen.

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

Dit project zal belangrijke inzichten opleveren in de effectiviteit van langwerkende β_2 -agonisten, anticholinergica en hun combinatie ter bestrijding van (kleine)luchtwegobstructie, ontsteking, remodeling, emfyseem en RVH bij COPD, alsmede in onderliggende moleculaire mechanismen hiervan. Dit zal mogelijk leiden tot verbetering van de therapie bij deze ziekte.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zal gebruik gemaakt worden van cavia's en muizen. Geschat wordt dat er in totaal 1410 cavia's en 328 muizen worden gebruikt.

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

Het meeste ongerief wordt ondervonden door dieren die worden blootgesteld aan sigarettenrook. Daarnaast ondervinden de dieren ongerief door het inademen van vernevelde geneesmiddelen, door het in de neus druppelen van LPS (een middel dat ontsteking veroorzaakt) en door injecties ter verdoving.

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

Er wordt gebruik gemaakt van verschillende dierproeven waarvan het te verwachten ongerief als matig wordt ingeschat.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de experimenten geëuthanaseerd in het kader van de proef. Dit is noodzakelijk om weefsels 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 eerst gebruik gemaakt van laboratoriumtechnieken om mechanismen die belangrijk zijn voor COPD te onderzoeken. Desalniettemin zijn dierproeven onontbeerlijk voor het adequaat evalueren van mechanismen en therapieën omdat de wisselwerking tussen luchtwegvernauwing, luchtwegontsteking en longschade uitsluitend in het intacte dier kan worden bestudeerd.
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 waarbij de stap naar het dier pas wordt gezet als hiertoe concrete aanleiding bestaat op basis van door onszelf of collega-onderzoekers verkregen resultaten. Voorts vindt vermindering van het aantal dieren plaats door het gebruik van de zogenaamde longslice methode. In de longslice methode wordt een uitgeprepareerde long in dunne plakjes verdeeld. Met één long kunnen zo verschillende experimentele behandelingen worden getoetst, zodat 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.	De cavia en de muis zijn verschillende redenen bijzonder geschikt voor de gekozen experimenten. Cavia's en muizen vertonen beide een grote overeenkomst met de mens wat betreft de ziekteverschijnselen van COPD. Van de twee diersoorten heeft de cavia de grootste overeenkomst in luchtweganatomie met de mens. Bij de cavia kunnen de grote en kleine luchtwegfunctie bestudeerd worden. De muis biedt unieke mogelijkheden voor onderzoek naar COPD, omdat met behulp van genetische modificatie de relatieve bijdrage van bepaalde (moleculaire) biochemische mechanismen onderzocht kan worden. Bovendien zijn er voor de muis goede moleculaire onderzoekstechnieken beschikbaar (bijv. antilichamen, probes). Voor beide modellen geldt dat we gebruik maken van zo kort mogelijke blootstellingen aan uitlokkende factoren (LPS, sigarettenrook) om de vraagstelling adequaat te beantwoorden. Voor sommige vraagstellingen is het intacte dier noodzakelijk, maar tevens hebben wij methoden ontwikkeld waarmee we met longslides onderzoek kunnen doen om zo het dier niet levend te hoeven blootstellen aan experimentele behandelingen.
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.

Publicatie datum	18-07-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee