Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016665

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De RAGE-receptor, een nieuw doelwit voor longweefselherstel in emfyseempatiënten.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	COPD, emfyseem, longweefselschade, RAGE, sRAGE

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ 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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

COPD is een ernstige longziekte waaraan in Nederland elk jaar meer dan 6000 mensen overlijden. De Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) heeft berekend dat tegen 2020 COPD de nummer drie doodsoorzaak in de wereld zal zijn. Het is een progressieve en chronische ziekte die met de tijd steeds ernstiger wordt. Dit leidt ertoe dat COPD-patiënten de laatste jaren van hun leven ernstig beperkt zijn en dat de kwaliteit van leven erg laag is.

Momenteel is er geen behandeling beschikbaar voor COPD-patiënten die leidt tot genezing van de ziekte. De huidige therapie is gericht op het verminderen van de symptomen en het remmen van de achteruitgang in longfunctie. Bij veel patiënten slaat de behandeling echter slecht aan en helpt de medicatie weinig. Er is dus dringend behoefte aan nieuwe therapieën die leiden tot

		longweefselherstel, verbetering van de longfunctie en een betere kwaliteit van leven. Met dit project verkrijgen wij meer inzicht in de onderliggende celbiologische en moleculaire processen die plaatsvinden in de longen van COPD patiënten. Dit doen wij door te focussen op één specifiek eiwit, RAGE genaamd, waarvan recentelijk is aangetoond dat het een belangrijke rol speelt in het ziekteproces van COPD. Lokale activatie van RAGE in de longen leidt tot ontsteking en schade aan het longweefsel, twee belangrijke verschijnselen die voorkomen bij COPD-patiënten. RAGE heeft aparte chemische eigenschappen waardoor vele verschillende moleculen RAGE kunnen activeren. Deze moleculen worden RAGE-liganden genoemd, waarbij verschillende liganden leiden tot verschillende biologische effecten. Tot op heden is het niet duidelijk welke RAGE-liganden het meest bijdragen aan door RAGE opgewekte ontsteking in de longen en weefselschade. Dit project heeft als doelstelling om te achterhalen in welke mate de verschillende RAGE-liganden bijdragen aan ontsteking en weefselschade. Ook onderzoeken wij met dit project wat het effect van genetische gevoeligheid voor emfyseem (longweefselschade) op door RAGE-liganden opgewekte ontsteking en weefselschade is. Verder onderzoeken wij de hypothese dat het remmen van RAGE-activatie bijdraagt aan longweefselherstel en leidt tot minder ontsteking in patiënten met emfyseem. Hiertoe zullen wij binnen dit project de therapeutische potentie van sRAGE, een in het menselijk lichaam van nature voorkomende remmer van RAGE, onderzoeken in muizen met emfyseem. Wij zullen onderzoeken wat het effect is van een intranasale (via de neus geïnhaleerde) sRAGE-behandeling op muizen met emfyseem op ontsteking en weefselherstel.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten dat dit project ten minste twee artikelen zal opleveren in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Dit zal bijdragen aan het wetenschappelijk belang door de grotere kennis over de effecten van RAGE-activatie. Kennis die belangrijk is voor het begrijpen van het ziekteproces van COPD. Onze resultaten zullen gepresenteerd worden op meerdere (inter)nationale congressen en ook op informatieavonden voor COPD-patiënten. Hierdoor zullen onze resultaten breed bekend worden binnen wetenschappelijke kringen en ook daar buiten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: 1280.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De helft van de muizen zal een intranasale behandeling krijgen met RAGE-liganden. Om de toediening via de neus goed te kunnen uitvoeren moeten de muizen licht verdoofd worden. Bij een kwart van de muizen is de mogelijkheid tot ontwikkeling van ontsteking van korte duur aangezien de muizen 2 tot 48 uur na de behandeling worden geëuthanaseerd. De andere helft van de muizen krijgt een behandeling die leidt tot emfyseem. Dit gebeurt ofwel door langdurige (20 weken) blootstelling aan sigarettenrook ofwel door een éénmalige intratracheale (in de luchtpijp)

		behandeling met Elastase. De muizen worden goed in de gaten gehouden door ervaren dierverzorgers, en bij zichtbaar lijden door de ontwikkeling van emfyseem zullen de muizen geëuthanaseerd worden. Ook wanneer er een gewichtsverlies van meer dan 15 procent optreedt, zullen de muizen worden geëuthanaseerd. Na het opwekken van emfyseem zullen de muizen intranasaal behandeld worden met sRAGE. Hiervoor moeten de muizen licht verdoofd worden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Een kwart van de muizen (intranasale behandeling met RAGE-liganden korte duur) wordt ingedeeld onder licht ongerief. De andere driekwart van de muizen (sRAGE behandeling na opwekking van emfyseem en intranasale behandeling met RAGE-liganden lange duur) wordt ingedeeld onder matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen geëuthanaseerd en zullen bloed, longvloeistof en organen worden verzameld voor verdere analyses in het laboratorium. Hierdoor worden de proefdieren optimaal gebruikt en zal alle mogelijke informatie worden verkregen.

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.	Het grootste gedeelte van het onderzoeksproject wordt uitgevoerd met moderne proefdier besparende technieken. Zo wordt er gebruik gemaakt van vernieuwende celkweektechnieken en 3D-weefselkweken geïsoleerd uit COPD patiënten om de weefselstructuur in het laboratorium te onderzoeken. Alleen voor twee uiteindelijke experimenten, waar het echt niet anders kan, wordt gebruik gemaakt van proefdieren. In deze experimenten is het van belang dat het effect van RAGE-liganden en sRAGE wordt getest in de longen van een levend organisme waar het complexe samenspel tussen de verschillende celtypes goed bestudeerd kan worden.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om te zorgen dat zo min mogelijk muizen gebruikt worden in deze experimenten worden de proefdierexperimenten voorafgegaan door laboratoriumexperimenten. Daarmee wordt onderzocht welke RAGE-liganden de meeste potentie hebben om ontsteking en longweefselschade op te wekken. Alleen de meest potente RAGE-liganden zullen worden onderzocht in het muismodel. Tevens zullen wij in het laboratorium testen welke sRAGE-concentraties bruikbaar kunnen zijn voor de behandeling van COPD-patiënten, deze concentraties zullen worden omgerekend en worden gebruikt in het muismodel.
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.	Om de kans op ongerief te minimaliseren, laten we alle handelingen aan de muizen uitvoeren door een ervaren biotechnicus. Hiermee hopen we ook te voorkomen dat er uitval optreedt. We gebruiken hierbij het monitoringsprotocol dat in samenwerking met de Instantie voor Dierenwelzijn is opgesteld aan de hand van de Europese richtlijn. Omdat wij longontsteking en longweefselschade onderzoeken, zullen we extra goed letten op benauwdheid van de muizen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Door de handelingen door een ervaren biotechnicus uit te laten voeren, hopen wij de kans op angst of stress te minimaliseren. Daarnaast zullen we de dieren zoveel mogelijk op corn cobs (bodembedekking die goed absorbeert en stofvrij is) huisvesten als er tekenen van benauwdheid zijn. Wanneer nodig zullen de muizen toegang krijgen tot 'high calory food supplements'. Dit zal de kans op gewichtsverlies minimaliseren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	10-01-2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee