



Niet-technische samenvatting 2016777

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Effect van oxidatieve stress op het functioneren van afweercellen in de long bij longaanvallen van astma en COPD
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	COPD, astma, oxidatieve stress, macrofagen, immuunsysteem

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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>Longaanvallen bij astma/COPD zijn plotselinge verslechtingen van het ziektebeeld die het dagelijks functioneren van de patiënten ernstig verstoren en de conditie van de longen versneld doen achteruit gaan. Van de COPD-patiënten die eenmaal een longaanval hebben gehad, is vijftig procent binnen twee jaar overleden aan meer longaanvallen. Virusinfecties zijn een belangrijke oorzaak van deze aanvallen. Er bestaat nog geen effectief geneesmiddel dat ze vermindert of voorkomt.</p> <p>Patiënten met astma en COPD hebben ontstekingscellen in de longen die schade aan longcellen kunnen veroorzaken door het maken van reactieve zuurstofproducten (oxidatieve stress). Wij hebben gevonden dat een door ons opgewekte milde longaanval ernstiger zal zijn als er meer oxidatieve</p>
---	---

stress is tijdens een stabiele fase van de ziekte. Daarnaast blijkt dat belangrijke afweercellen (macrofagen) in de longen van patiënten met astma en COPD zo veranderd zijn, dat ze - vergeleken met macrofagen van gezonde mensen - minder goed kunnen reageren tijdens longaanvallen. Dit heeft mogelijk te maken met de oxidatieve stress waaraan deze macrofagen zijn blootgesteld in de longen van patiënten.

Wij veronderstellen dat oxidatieve stress macrofagen zo verandert dat hun bijdrage aan de afweer tegen virussen wordt geremd en ze tegelijkertijd meer ontstekingsbevorderende componenten produceren. Dit leidt tot een (ernstigere) longaanval, terwijl macrofagen in gezonde mensen en in patiënten met minder oxidatieve stress virussen beter kunnen bestrijden.

Met muismodellen van astma/COPD waarin met griep longaanvallen worden opgewekt, willen wij testen of remming van oxidatieve stress en/of het verbeteren van het functioneren van de macrofagen kan leiden tot een minder ernstig verloop of zelfs het voorkomen van een dergelijke door een virus veroorzaakte longaanval.

Hiervoor hebben wij tenminste twee potentiële geneesmiddelen die we willen testen in de muismodellen voor longaanvallen. Voordat muizen zullen worden blootgesteld aan deze nieuwe kandidaat-geneesmiddelen, worden de middelen getest op plakjes longweefsel en longcellen om de meest effectieve en minst gevaarlijke kandidaten te kunnen selecteren.

Met onze studies verwachten wij een bijdrage te kunnen leveren aan het verminderen van de ernst van longaanvallen en mogelijk zelfs aan het voorkomen van longaanvallen door het ontwikkelen van geneesmiddelen die oxidatieve stress verlagen en/of het functioneren van macrofagen verbeteren.

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

Deze studie geeft een bijdrage aan de ontwikkeling van medicijnen die de longaanvallen verlichten of op termijn zelfs voorkomen. Dit zal de kwaliteit van leven voor patiënten met astma en COPD verbeteren. Daarnaast verwerven we met deze studie meer kennis over longziekten en vergroten daarmee de mogelijkheden om nog meer nieuwe medicijnen te ontwikkelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen ongeveer 2250 muizen gebruikt worden

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

Voor het astmamodel verwachten we alleen milde, tijdelijke effecten op dierwelzijn zoals een lichte benauwdheid direct na het toedienen van huisstofmijt

Voor het COPD-model verwachten we tijdens de blootstelling aan rook een lichte benauwdheid die snel zal wegtrekken na beëindiging van de rookblootstelling. Daarnaast verwachten we tijdens de eerste dagen een mild gewichtsverlies omdat nicotine het hongergevoel onderdrukt.

Voor het griepinfectiemodel verwachten we in de eerste week gewichtsverlies ten gevolge van de infectie, waarna de dieren de infectie klaren en weer herstellen.

3.5 Hoe worden de

Astma + griep-model: matig

dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

COPD + griep-model: matig
Longplakjes: licht
Genereren van longcellen: licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden aan het einde van de experimenten geëuthanaseerd in het kader van de proef, zodat de weefsels kunnen worden onderzocht.

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.

In deze studie zijn dierproeven met intacte dieren onontbeerlijk omdat interacties tussen oxidatieve stress, longweefsel, het immuunsysteem en andere organen niet bekend zijn en daarom (nog) niet gemodelleerd kunnen worden in een systeem met gekweekt longweefsel. Daarnaast worden nieuwe potentiële geneesmiddelen getest en hiervoor zijn intacte dieren nodig als eerste stap naar de mens.

Een deel van de dieren wordt gebruikt om een modelsysteem van longafweercellen te ontwikkelen, waardoor daarna geen dieren meer nodig zijn om deze afweercellen uit dieren te isoleren.

4.2 **Vermindering**

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

Vermindering van het aantal dieren wordt onder andere bereikt door statistische analyses waarmee het minimaal aantal dieren wordt berekend dat nodig is om een effect aan te tonen.

Het aantal benodigde dieren wordt ook verminderd doordat in het laboratorium vooronderzoek wordt gedaan. Daarvoor worden onder andere plakjes van muislongweefsel gebruikt, waardoor een serie condities kan worden getest op het weefsel van slechts één dier. Het ongerief dat de dieren die hiervoor worden gebruikt ondervinden, wordt bovendien beperkt omdat ze zonder voorbehandeling onder narcose geëuthanaseerd worden.

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.

Voor dit onderzoek zijn muizen gekozen omdat muizen goed gekarakteriseerde overeenkomsten vertonen met de mens wat betreft de ziekteverschijnselen van COPD en astma.

Het werken met muizen geeft bovendien extra mogelijkheden voor het bestuderen van COPD en astma omdat genetische modificatie mogelijk is. Daarmee kan onderzoek aan specifieke biochemische systemen verricht worden. Daarnaast zijn er voor de muis passende moleculaire onderzoeksmethoden beschikbaar.

De experimenten zijn geoptimaliseerd om het beste resultaat te krijgen met zo weinig mogelijk ongerief. Naast experimenten in intacte dieren wordt waar mogelijk dierweefsel en -cellen gebruikt om het aantal experimenten met intacte dieren te verminderen.

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

Door het nauwlettend waarnemen en rapporteren van het welzijn van de dieren worden de negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk gehouden. Dieren krijgen vloeibaar voedsel aangeboden als dat nodig is. Als er sprake is van ernstig ongerief wordt het experiment vroegtijdig beëindigd.

mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

27 januari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee