



Niet-technische samenvatting 2016746

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Herstelmechanismen van de ontwikkelende long na blootstelling aan antibiotica en hoog zuurstof tijdens de ontwikkeling
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Mesenchymale stamcellen (MSCs); bronchopulmonale dysplasie (BPD); longontwikkeling; zuurstofschade; antibiotica

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Vroeggeborenen krijgen vaak longschade door beademing, blootstelling aan hoge zuurstofconcentraties en ontstekingen die behandeld worden met antibiotica. Dit kan leiden tot de ontwikkeling van bronchopulmonale dysplasie (BPD), een van de meest voorkomende complicaties van vroeggeboorte. Uit een diermodel van BPD is gebleken dat long cellen (MSCs) van BPD-ers minder goed ontsteking kunnen tegengaan en het herstel van bloedvaatjes remmen. Omdat long-MSCs betrokken zijn bij ontstekingsremming en het stimuleren van schadeherstel, zal dit project onderzoeken of deze kwaliteiten van long-MSCs verstoord worden door
---	---

blootstelling aan zuurstof en antibiotica. |

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Op dit moment is BPD ongeneeslijk, en daarom is het belangrijk om te begrijpen hoe longblaasjes zich ontwikkelen en herstellen na longschade. Helaas is er nog maar weinig bekend over hoe long-MSCs met andere cellen in hun omgeving samenwerken om groei en herstel van longen te bevorderen. Dit project beoogt om hier een beter inzicht te krijgen, zodat behandelingen ontwikkeld kunnen worden die long-MSCs stimuleren tot ontstekingsremming en schadeherstel bij BPD en andere longziekten. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Er worden in totaal maximaal 2240 muizen gebruikt. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Blootstelling van pasgeboren muizen aan zuurstof verstoort de longontwikkeling, met als direct gevolg een verminderde groei. In een enkel geval leidt de langdurige blootstelling tot het overlijden van zwakkere muizenpups. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De verwachte ernst is licht in 70% en matig in 30% van de dierproeven. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Aan het eind van het experiment worden de muizen op humane wijze gedood, teneinde long mesenchymale cellen, immuuncellen en weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen. |

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 is niet duidelijk hoe behandeling met antibiotica, al dan niet gecombineerd met beademing met zuurstof, de longontwikkeling beïnvloedt. Zonder deze kennis kunnen geen proefdiervrije modellen ontwikkeld worden. Door long-MSCs en immuuncellen te isoleren uit muizenpups die aan antibiotica en zuurstof zijn blootgesteld, en deze tot maximaal 3 passages <i>in vitro</i> te karakteriseren, kan een groot aantal <i>in vitro</i> experimenten uitgevoerd worden met een relatief klein aantal dieren. Aanvullende celsoorten die benodigd zijn voor <i>in vitro</i> experimenten, zoals alveolaire epitheelcellen, worden voor zover mogelijk commercieel verkregen. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Voorafgaand aan een studieplan wordt de benodigde groepsgrootte statistisch geschat. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (dezelfde erfelijke achtergrond, vrij van ziekteverwekkers), en deze voor meerdere analyses te gebruiken, wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. |

4.3 Verfining

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Alleen muizen hebben een specifiek eiwit waarmee MSCs makkelijk herkend en geïsoleerd kunnen worden. Daarnaast zijn een grote verscheidenheid producten beschikbaar voor experimentele celanalyses. Tenslotte zijn muizen ook uitermate geschikt om transgene studies mee uit te voeren, zodat experimentele vragen met een grotere diepgang bestudeerd kunnen worden.

Zuurstof blootstelling van muizen of ratten als experimenteel model voor BPD wordt veel gebruikt in het onderzoeksveld omdat het consistent resultaat oplevert dat sterk lijkt op de longschade die BPD patiënten ontwikkelen. |

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. Het welzijn van zowel muizenmoeders als pups zal nauwlettend in de gaten worden gehouden, waarbij schadelijke gevolgen zoveel mogelijk beperkt worden door stress en zuurstofschade van de muizenmoeders tegen te gaan. Indien de muizen onverhoopt toch tekenen van lijden vertonen, zullen ze uit de proef gehaald worden om verder lijden te voorkomen. |

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 april 2017 |

Beoordeling achteraf

Nee |

Andere opmerkingen

Nee |