Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171290

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	In vitro modellen ter bestudering van fibrose bij chronische ziekten
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Alternatief voor proefdieren, Vergelijking van proefdieren met de mens, In vitro ziektemodellen

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	In dit project worden onderzoeksmethoden ontwikkeld die bijdragen aan de vermindering, vervanging en verfijning van het gebruik van proefdieren. Met 'in vitro modellen' worden cel- of weefselculturen bedoeld die in laboratoria worden gekweekt. In dit voorstel gaat het om weefsels die direct van het dier afkomstig zijn en slechts beperkte tijd kunnen worden geconserveerd, en niet om celculturen (zoals bijv. kankercelculturen) die zeer langdurig kunnen worden doorgekweekt. 'In vitro' betekent letterlijk 'in glas', d.w.z. in een kweekbakje in het laboratorium. Het is de tegenhanger van 'in vivo', een

	belang)	term waarmee onderzoek in een levend dier wordt aangeduid. Het woord 'model' of 'ziektemodel' wordt in medisch onderzoek gebruikt omdat de kweken dienen als (vereenvoudigde) weergave van de echte ziekte. Het project richt zich op modellen voor chronische ziektes waarbij fibrose ontstaat. Fibrose is een overproductie van bindweefsel (lidtekenvorming) in een orgaan, vaak veroorzaakt door chronische schade. De schade kan o.a. veroorzaakt worden door vervetting van een orgaan of bijvoorbeeld een continue ontsteking. In zowel de darm, lever, long en nier is fibrose een groot probleem en leidt fibrose uiteindelijk tot niet-functionerende organen. De signaleringswegen die naar fibrose leiden, kunnen voor elk orgaan verschillend zijn. Daarom is het belangrijk fibrose in verschillende organen te onderzoeken. Inmiddels hebben we voor lever, nier, long en de verschillende delen van de darm een in vitro model ontwikkeld, het *weefselslice*-model (PCTS, Precision-Cut Tissue Slices, zeer precies gesneden plakjes orgaanweefsel), waar we het begin van fibrose op gen-niveau kunnen bestuderen. Met de huidige incubatiemethoden blijven de meeste weefselslices maximaal 48 uur bruikbaar voor onderzoek. Om fibrose verder te kunnen onderzoeken, moeten we deze termijn verlengen, zodat we ook de echte boosdoener, de vorming van bindweefsel, kunnen bestuderen. Daarnaast is het belangrijk om de oorzaken van het ontstaan van fibrose te onderzoeken. Daarom willen we o.a. vervetting en ontsteking in de verschillende organen in vitro onderzoeken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het gebruik van PCTS zal leiden tot een veel efficiënter gebruik van weefsel en zo bijdragen aan de vermindering, vervanging en verfijning van proefdieronderzoek. Het zal daarnaast het dierenleed verminderen omdat geen levende dieren worden blootgesteld aan een stimulus (bijv. vervetting of ontsteking) die tot fibrose leidt. De PCTS-techniek kan ook met menselijk weefsel worden gebruikt. In dit project willen we de incubatiemethoden verbeteren zodat het model geschikt wordt voor onderzoek naar het hele ontwikkelingstraject van fibrose. Uiteindelijk kunnen de proefdierorganen dan (gedeeltelijk) vervangen worden door menselijk weefsel.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Maximaal 1000 muizen en ratten gedurende vijf jaar, jaarlijks 150 tot 200 dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De negatieve gevolgen voor de proefdieren blijven beperkt tot het onder narcose brengen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dierproeven vallen in categorie terminaal.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren overlijden door het experiment.

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 streven van dit onderzoek is om in de toekomst zoveel mogelijk met menselijk weefsel te gaan werken. Maar zolang proefdierexperimenten nog wettelijk zijn voorgeschreven is volledige vervanging niet mogelijk en is de vergelijking tussen proefdiersoorten en de mens nog steeds nodig. Vervanging door het gebruik van celkweken is niet mogelijk omdat er geen celkweken beschikbaar zijn die de complexiteit van een orgaan kunnen nabootsen. Juist bij fibrose is de interactie tussen cellen in hun originele omgeving van essentieel belang.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De voorgestelde methode stelt ons in staat om meerdere experimenten te doen met gebruik van één proefdier. Dat zal leiden tot een aanzienlijke vermindering van proefdiergebruik. Van één muis gebruiken we de lever, nier, long en darmen. We gebruiken voor deze studies voornamelijk muizen die overschieten in fokprogramma's. Daarnaast maken we gebruik van organen van ratten en muizen die bij een studie na afloop van de proef worden gedood en waarvan een orgaan (bijv. lever, long, nier en darm) niet worden gebruikt. Dit leidt tot een efficiënt gebruik van de proefdieren.
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.	Fibrose-onderzoek wordt wereldwijd vooral gedaan in muizen en ratten. We willen dat onze modellen op dit onderzoek aansluiten.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Het huisvesten en verzorgen van de dieren vindt plaats volgens de huidige normen en regels. De medewerkers zijn ervaren in het onder narcose brengen van de dieren waardoor de stress gering is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	2 mei 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Opmerkingen	Nee

Andere opmerkingen	