



## Niet-technische samenvatting 20197304

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Lever-selectieve afgifte van antifibrotische eiwitten voor de behandeling van NASH en lever fibrose
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	hepatische stellaat cel, NASH, lever fibrose, therapeutische eiwitten, drug targeting

## 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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<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>Lever fibrose is een chronische ziekte die steeds meer voorkomt en wereldwijd veel dodelijke slachtoffers eist. Het begint met lever schade door verschillende oorzaken zoals virussen, alcohol, vetzucht of genetische factoren. Als die schade jarenlang aanhoudt ontstaat er littekenweefsel dat het functioneren van de gehele lever aantast. Er zijn momenteel weinig mogelijkheden voor behandeling van lever fibrose; de enige effectieve behandeling is een levertransplantatie.</p> <p>Wij richten ons daarom op de ontwikkeling van een effectief geneesmiddel. Hierbij maken we gebruik van de zogenaamde "drug targeting" aanpak, waarbij de activiteit van bepaalde doelwitcellen in het bijzonder wordt</p>
---	--

verminderd door geneesmiddelen specifiek in doelwitcellen af te leveren. Dit verhoogt de effectiviteit en vermindert bijwerkingen. Er zal ook een methode om eiwitten middels een onderhuids depot toe te dienen worden onderzocht, zodat intraveneuze injecties bij proefdieren en later ook bij de mens, niet meer nodig zijn.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het doel van dit project is een eiwit te ontwerpen dat heel selectief naar die cellen in de lever gaat die het proces van lever fibrose in gang zetten (de Hepatische Stellaat Cellen) en de activiteit van deze cellen in zieke muizen en ratten levers remt. Het eiwit moet geleidelijk uit een onderhuids depot vrijkomen. Het uiteindelijke doel is om een effectieve therapie voor lever fibrose (met als eindstadium cirrhosis) te creëren, zonder bijwerkingen en in een patiëntvriendelijke chronische toedieningsvorm.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Er zullen maximaal 3974 muizen en 200 ratten worden gebruikt.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- We verwachten matige effecten op het welzijn en van tijdelijke aard direct na het toedienen van stoffen die leverfibrose veroorzaken bij muizen of na een galgang operatie bij ratten. Daarnaast is er matig ongerief door de ontwikkeling van fibrose. Een klein aantal proefdieren (< 5%) kan ernstiger lijden door bijkomende complicaties, deze zullen voortijdig worden getermineerd.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Lever fibrose rat model (BDL): Totaal aantal 70; matig ongerief (95%), ernstig ongerief (5%).  
Normale ratten voor leverplakjes: Totaal aantal 60; licht ongerief.  
Normale ratten voor levercellen: Totaal aantal 70; terminaal experiment.  
Lever fibrose muis model (CCI4): Totaal aantal 1124; matig ongerief (95%), ernstig ongerief (5%).  
NASH muis model (LRH-1 KD): Totaal aantal 1300; matig ongerief (95%), ernstig (5%).  
Normale muizen voor leverplakjes: Totaal aantal 120; licht ongerief.  
Normale muizen voor levercellen: Totaal aantal 150: terminaal experiment.  
Normale muizen: controle groepen voor CCI4 en NASH modellen: Totaal aantal 1280; matig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Alle dieren worden aan het einde van de experimenten verdoofd zodat de organen kunnen worden verzameld, waarna de dieren direct worden geëuthanaseerd.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije
- Dierstudies zijn noodzakelijk voor het bepalen van de impact van experimentele geneesmiddelen. Alleen op deze manier kan het effect op de ziekte, de verdeling in het lichaam en eventuele bijwerkingen van geneesmiddelen bepaald worden.
- Alternatieven voor dierproeven worden toegepast: geneesmiddelen zullen eerst getest worden op geïsoleerde cellen en daarna op lever plakjes. Dit is

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

een bekend alternatief-proefdiermodel: uit één lever kunnen vele dunne weefselplakjes gehaald worden.

4.2 **Vermindering**

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

De experimentele geneesmiddelen worden eerst in cellen en daarna op leverplakjes getest. Pas na gebleken succes worden in vivo studies opgezet. Door deze voorstudies kunnen proefdierstudies ook beter worden opgezet.

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.

Het is belangrijk om anti-fibrotische stoffen te testen in minstens twee verschillende, geheel onafhankelijke diermodellen, in dit geval zowel rat als muis. De ratten studies zijn zeer beperkt en de gekozen muismodellen zijn het minst belastend voor de muis en lijken sterk op de situatie in patiënten.

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, zich uitend in lichaamsgewicht, vacht en algemene activiteit zal strikt worden gemonitord. Alle ingrepen worden onder verdoving uitgevoerd. Extra zorg (pijnbestrijding, warmte matjes en extra vloeibaar voedsel) wordt indien nodig aangeboden. Bij ernstig lijden zullen deze dieren voor het einde van het experiment onder verdoving worden geëuthanaseerd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 september 2019

Beoordeling achteraf

JA

Andere opmerkingen

Nee