



Niet-technische samenvatting 20173465

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Productie en ontgiftiging van ammoniak in de lever
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	ammoniak, ureum, leverfalen, levercoma

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>Dagelijks breken wij de 80-100 gram eiwit die wij eten ook weer af. Daarbij komt ammoniak vrij. Ammoniak is giftig voor de hersenen. Ammoniak wordt daarom daar waar het ontstaat onschadelijk gemaakt door er het niet-giftige aminozuur glutamine van te maken. In de lever wordt ammoniak vervolgens weer van glutamine afgesplitst en omgezet in ureum. Ureum wordt via de nieren uitgescheiden.</p> <p>Het is nog niet duidelijk hoe de omzetting van glutamine in ammoniak in de lever geregeld wordt en of glutamine de enige bron van ammoniak in de lever is. Ook is nog onbekend of de eiwitten die betrokken zijn bij</p>
---	---

	<p>het onschadelijk maken van ammoniak met een geneesmiddel tijdelijk kan worden versneld om leverfalen te behandelen. Wij willen deze vragen onderzoeken door de ontgiftiging van ammoniak en de omzetting van glutamine in ureum te meten in muizen waarvan telkens één van de betrokken eiwitten is uitgeschakeld. Ook willen we deze aanpak gebruiken om na te gaan of een (tijdelijke) verhoging van de activiteit van die eiwitten de capaciteit om ammoniak te neutraliseren vergroot.</p>	
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Met dit project krijgen we nieuwe inzichten in de regulering van de omzetting van ammoniak in ureum. Ook worden mogelijkheden getest dit proces te versnellen t.b.v. de behandeling van leverfalen in de mens.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Wij zullen 1624 muizen gebruiken.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Honger- en koudegevoel t.g.v. 16 uur vasten (18% van de dieren); injectie van anesthetica (alle dieren); onderhuids aanbrengen van tamoxifen tabletten om een gen uit te schakelen (20% van de dieren)</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De muizen die gedurende 16 uur gevast worden (18%) ervaren matig ongerief; de overige dieren licht ongerief.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>De muizen worden tijdens de proef onder anesthesie gedood omdat bloed- en weefselmonsters afgenomen worden voor analyse.</p>

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>In dit project richt de onderzoeksvraag zich op de uitkomst van stofwisselingsprocessen in het gehele lichaam, zodat een integrale aanpak noodzakelijk is. De werking van de afzonderlijke bij de ontgiftiging van ammoniak betrokken eiwitten is reeds lang bekend, maar hoe fluctuaties in de productie van ammoniakdragers, zoals glutamine, gepaard kunnen gaan met een constante ureumproductie in de lever niet. Om die reden moeten de geplande metingen in een intact zoogdier uitgevoerd worden en kan niet volstaan worden met gekweekte cellen. De muis is bij uitstek geschikt vanwege de mogelijkheden functioneel belangrijke eiwitten door genetische modificatie uit te schakelen.</p>
4.2	<p>Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal</p>	<p>In eerder onderzoek hebben we de meting van de capaciteit om ammoniak onschadelijk te maken en de omzetting van de ammoniakdrager glutamine in ureum geoptimaliseerd. Omdat de achtergrond van alle genetisch gemodificeerde muizenlijnen hetzelfde is, worden de proeven zoveel mogelijk</p>

dieren wordt gebruikt.

gecombineerd om met één controlegroep te kunnen volstaan. Resultaten uit voorgaande studies en berekeningen worden gebruikt om het aantal dieren te beperken.

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.

In dit project gebruiken we een eerder gevalideerde experimentele opzet met stabiele isotopen om meerdere stofwisselingsprocessen gelijktijdig te kunnen bestuderen en aan elkaar te relateren. Het gebruik van stabiele isotopen in samenhang met genetisch gemodificeerde muismodellen laat een nauwkeurige analyse van de functie van de corresponderende eiwitten toe. Het gebruik van tamoxifen tabletten (20% van de dieren) voorkomt herhaaldelijk injecteren.

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

De tamoxifentabletten worden onderhuids geplaatst onder een lichte roes. De functionele testen vinden onder volledige anesthesie plaats, waarna de dieren worden gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23-01-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee