



## Niet-technische samenvatting 20184607

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Bijdrage van RNA moleculen aan veroudering van het hart- en vaatstelsel
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Veroudering, hart, bloedvaten, niet-coderend RNA, behandeling

**2 Categorie van het project**

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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)	Hart- en vaatziekten (cardiovasculaire ziekten) zijn wereldwijd doodsoorzaak nummer 1 en dan vooral bij oudere mensen. Er is nog niet goed genoeg bekend wat er tijdens veroudering in het cardiovasculaire systeem gebeurt en hoe dit bij draagt aan cardiovasculaire ziekten. Met dit project wordt onderzocht of zogenaamde niet-coderende RNAs bijdragen aan veroudering van het cardiovasculaire systeem. Niet-coderende RNAs zijn RNAs die in tegenstelling tot de bekende messenger RNAs, niet in eiwit vertaald worden, maar als RNA molecuul functioneren. Naast experimenten met menselijke cellen en patiëntmateriaal, voeren we hiervoor ook dierproeven uit met muizen. Deze muizen worden ingezet om de rol en ook de mogelijke therapeutische werking van de niet-coderende RNAs in het cardiovasculaire systeem te onderzoeken. In deze muismodellen bootsen we cardiovasculaire ziekten zo goed mogelijk na, zodat we de rol van niet-coderende RNAs in het ziekteverloop kunnen bestuderen.
---	---

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Deze experimenten zijn van wetenschappelijk belang, omdat het zal leiden tot een verbeterd inzicht in welke functie niet-coderende RNAs in het lichaam hebben. Dit project is van maatschappelijk belang, aangezien te verwachten is dat dit project zal leiden tot nieuwe inzichten en mogelijkheden om hart- en vaatziekte te bestrijden, vooral in mensen van oudere leeftijd. De levensverwachting loopt sterk op, waardoor ook het aantal ouderdom gerelateerde aandoeningen aanzienlijk stijgt. Met deze experimenten kan worden aangetoond of de onderzochte niet-coderende RNAs inderdaad in de nabije toekomst therapeutisch ingezet zouden kunnen worden.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er worden <u>maximaal</u> 10630 muizen gebruikt voor dit onderzoek. Echter is de verwachting dat door diverse go/no go momenten dit aantal in de praktijk aanzienlijk lager uitvalt.  Appendix 1: 630 muizen Appendix 2: 4800 muizen Appendix 3: 800 muizen Appendix 4: 800 muizen Appendix 5: 1200 muizen Appendix 6: 800 muizen Appendix 7: 1600 muizen
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Om deze ziekten in diermodellen te kunnen nabootsen ontstaan bij de dieren ook negatieve gevolgen door de symptomen van deze ziekte. Dit is helaas een belangrijk onderdeel van dit onderzoek. De operatieve ingrepen, de functionele metingen en het euthanaseren van de muizen vinden onder narcose plaats. Voor, tijdens en na operatieve ingrepen vindt pijnbestrijding plaats. Licht ongerief kan optreden als gevolg van injecties, bloedafname of het dieet. Matig ongerief kan optreden als gevolg van operaties en mogelijke negatieve effecten van genetische uitschakeling van potentiële aangrijpingspunten. Het ongerief voor de meeste dieren overstijgt matig niet. In één van de modellen voor hartfalen zullen een aantal muizen mogelijk ernstig ongerief ondervinden als gevolg van de operatie.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	1% mild, 97% matig, maximaal 2% ernstig
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na afloop van de experimenten gedood, waarna weefsel wordt gebruikt voor onderzoek.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Voordat we tot dierproeven over gaan, doen we eerst uitgebreid onderzoek in (menselijke) cellen en weefsels. Uiteindelijk is het niet mogelijk om de complexe processen van zowel veroudering als van het hart- en vaatsysteem voldoende na te bootsen met celkweek. Daarom is onderzoek met dieren als vervolgstap noodzakelijk.
--	---

4.2 **Vermindering**

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

Het onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van standaard procedures om variatie tussen individuele experimenten te verminderen. Doormiddel van een statische analyse en gefaseerde opzet wordt gewaarborgd dat het minimale aantal dieren wordt gebruikt.

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.

We gebruiken voor deze studies muizen omdat dit op dit moment het beste model is. Het genoom van de muis is (na de mens) het best beschreven. Dit is cruciaal voor onderzoek naar niet-coderende RNAs. De cardiovasculaire modellen zijn allen in de muis opgezet.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel. We hebben jarenlange ervaring met deze modellen en bij de operaties wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast. Operatieve ingrepen zullen onder narcose en met pijnbestrijding worden uitgevoerd. Dit geldt ook voor de beeldopnames en het doden van de dieren. Het dier zal uit het experiment worden gehaald en worden gedood, indien de humane eindpunten bereikt worden. Met deze maatregelen kunnen de negatieve gevolgen voor het welzijn zo veel mogelijk worden beperkt.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 maart 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee