



Niet-technische samenvatting 20197724

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Gezond ouder worden: rol van lever- en nierveroudering
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Veroudering, verouderingsziekten, leverziekten, nierziekten, muismodellen

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 maatschappelijk en/of belang)	<p>Het begrijpen van, en het ingrijpen in, het proces van veroudering is een van de grootste wetenschappelijke uitdagingen van dit moment. Door de demografische veranderingen van een vergrijzende samenleving heeft dit onderwerp een hoge maatschappelijke relevantie. Veroudering wordt gedefinieerd als de progressieve afname van het functioneren van weefsels en organen en toenemen risico op overlijden. Hierbij is veroudering van belangrijke organen, waaronder lever en nieren, een belangrijke oorzaak van ziektes</p> <p>Onderzoek in de afgelopen jaren heeft belangrijke inzichten opgeleverd, die vragen om nader onderzoek om de mechanismes die onderliggend zijn aan het verouderingsproces en het ontstaan van verouderingsziektes te begrijpen en daar mogelijk op in te grijpen.</p> <p>Omdat veroudering van lever en/of nieren is geassocieerd met een breed spectrum aan verouderingsziektes, is een veelomvattende onderzoeksaanpak vereist. Binnen dit project zullen de samenwerkende onderzoeksgroepen</p>
---	--

werken aan het verkrijgen van nader inzicht in de invloed van genetische factoren die een rol spelen in veroudering van organen, de invloed van externe factoren (ziektes zoals hoge bloeddruk, maar ook orgaanschade door externe factoren zoals operaties), en methodes waarmee deze interne en externe factoren kunnen worden beïnvloed (dieet of medicijnen).

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Opbrengsten: Inzicht in het proces van veroudering en verouderingsziektes in belangrijke organen en aanknopingspunten voor therapieën.

Wetenschappelijk belang: de onderzoekers zullen beter inzicht krijgen in de moleculaire en cellulaire mechanismes die betrokken zijn bij veroudering van lever en nieren, en de mogelijkheid het verouderingsproces te beïnvloeden.

Maatschappelijk belang: veroudering (vergrijzing) is een van de belangrijkste uitdagingen van de huidige maatschappij, waarbij het niet goed werken van organen zoals lever en nieren, met ziektes tot gevolg, een grote rol spelen. Enerzijds legt de vergrijzing druk op de maatschappij wat betreft bijv. sociale zekerheid, de gezondheidszorg en de economie. Anderzijds neemt het aantal mensen dat verouderingsziekte(s) ontwikkelt sterk toe. Beter inzicht zal uiteindelijk bijdragen aan de ontwikkeling van manieren om gezond ouder worden te bevorderen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In dit project zullen experimenten worden uitgevoerd op muizen. Wij verwachten voor dit onderzoek **1276 muizen** nodig te hebben gedurende de looptijd van 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De voornaamste negatieve gevolgen zullen voortkomen uit de modificatie of de externe factoren die de veroudering van lever of nieren van de dieren beïnvloedt (versnelt). De genetisch gemodificeerde (NER deficiënte) muizen vertonen slechts een mild verouderingsfenotype. Ook de anesthesie en het herstel van de nier en lever operaties dragen bij aan negatieve effecten op het welzijn van het dier.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Het verwachte ongerief voor alle dieren betreft: **licht** 7%, matig 93%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood en bloed en weefsels zullen uitgebreid geanalyseerd worden.

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.

De studies beschreven in deze aanvraag vereisen het gebruik van diermodellen, omdat het complexe proces van veroudering in belangrijke organen zoals lever en nieren niet in een *in vitro* model getest kan worden.

4.2 Vermindering

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

Ter vermindering van het aantal dieren, zullen de volgende overwegingen gebruikt worden bij ieder experiment:

- De groepsgrootte benodigd voor het verkrijgen van goed onderbouwde resultaten zal d.m.v. statistische methodes bepaald worden.
- Waar mogelijk worden metingen van verschillende eindpunten gecombineerd binnen één experiment. Daarnaast zullen weefsels van alle gebruikte dieren verzameld worden na afloop van het experiment, voor verder onderzoek, relevant voor het beantwoorden van de gestelde onderzoeksvragen.
- Voor het project als geheel geldt dat een gefaseerde strategie aangehouden wordt, waarbij iedere interventie eerst in een milder diermodel getest wordt, en alleen als blijkt dat deze een belangrijke rol speelt in veroudering, ook in diermodellen die klinisch relevanter zijn maar ook meer ongerief met zich meebrengen.

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.

Alle experimenten in dit project zullen worden uitgevoerd in muizen. Deze dieren vertonen qua orgaanstructuur en genetische opbouw grote overeenkomsten met de mens. Daarnaast zijn in muizen veel genetische technieken toepasbaar, die specifieke aspecten en mechanismen van veroudering nabootsen. Hierdoor vertonen deze muizen eerder en meer voorspelbaar de belangrijke tekenen van veroudering organen, waardoor de experimenten korter kunnen duren en minder dieren gebruikt hoeven te worden. Gedurende de afgelopen decennia is veel ervaring opgedaan met het (verouderings)onderzoek in muizen, waardoor veel vergelijkingsmateriaal, verschillende stammen en modellen beschikbaar zijn. Ook zijn de dieren goed te houden en te hanteren, wat het onderzoek vergemakkelijkt.

Door het bundelen van onderzoek op het gebied van veroudering in lever en nieren in één project, zal een optimale uitwisseling van kennis en protocollen bevorderd worden, waardoor experimenten verder verfijnd en verbeterd zullen worden.

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

Al het onderzoek in dit project zal door gekwalificeerd personeel worden uitgevoerd in een gespecialiseerde proefdierfaciliteit. Daarnaast zal ervaren personeel zorgdragen voor de controle van het welzijn van de dieren. Er zijn protocollen aanwezig waarin procedures voor het hanteren van de dieren, alsmede richtlijnen voor narcose en pijnstilling, zijn vastgelegd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
