



Niet-technische samenvatting 20209426

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Onderzoek naar nieuwe mechanismen, diagnostische markers en behandelingen van bloedvatveroudering die ontstaat door DNA schade: interactie tussen vaat-, en vetveroudering, en metabole functie. |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Vaatziekte, vaatveroudering, arteriosclerose, hypertensie, metabole ziekte |

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 |
| | <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 |
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- | | |
|---|---|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Ouderdomsgerelateerde hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en aderverkalking leidend tot verminderde gezondheid bijv. door dementie, hartinfarcten en beroertes. Dit is het gevolg van vaatveroudering. Buiten sociaal leed leggen voorgenoemde ziekten een zware druk op het zorgstelsel. Daarom is preventie, vroege herkenning en een betere behandeling van vaatveroudering nodig.</p> <p>Recent is uit o.a. eigen onderzoek in muizen en mensen gebleken dat zich opstapelende DNA schade een belangrijke ontstaansfactor is van veroudering in het algemeen, en vaatveroudering in het bijzonder. Daarnaast zijn hart- en vaatziekten ook gerelateerd aan een verslechterde stofwisseling (metabolisme). Met name de celonderdelen die voor de energiehuishouding zorgen, de zg. mitochondriën, zouden door de aanmaak van producten die voor het DNA schadelijk zijn een rol te spelen. Het is nog onduidelijk hoe de interactie tussen vaatveroudering, vetveroudering en metabolisme werkt. In dit project willen we deze relatie onderzoeken door</p> |
|---|---|

	<p>respectievelijk vaten of vetweefsel heel snel te laten verouderen door specifiek in die weefsels DNA schade aan te richten. Tevens kijken we naar de gevolgen daarvan voor het metabolisme, en de rol van mitochondriën hierin. Dit wordt onder andere gedaan door het effect van een experimenteel medicijn dat vorming van schadelijke producten door mitochondriën remt te testen op vaat- en vetveroudering. Mogelijk levert dit een nieuwe therapie tegen hart- en vaatziekten en verslechterd metabolisme bij veroudering op.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Op basis van de resultaten verwachten wij een mechanistische verklaring te vinden voor de relatie tussen vaat- en vetveroudering en metabole ziekten. Ook hopen wij een nieuwe farmacologische strategie ter behandeling te vinden tegen vaatveroudering en daaraan gerelateerde ziekten zoals aderverkalking. Het uiteindelijke doel is om het gezond verouderen in de mens te verbeteren.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Er zullen maximaal 5075 muizen worden gebruikt</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Er zal worden gewerkt met dieren die een bepaald gen missen waardoor er versnelde veroudering van vaatweefsel en vetweefsel plaatsvindt. In de meeste dieren zal dit geen negatieve gevolgen hebben omdat ze al geofferd worden voordat er ongerief ontstaat. Een klein percentage (max 5%) veroudert echter onverwacht snel, waardoor er ernstig ongerief ontstaat variërend van snel gewichtsverlies, immobiliteit en hijgende ademen, tot prematuur overlijden. Dit duurt zelden langer dan een dag, omdat de dieren bij het waarnemen van dergelijk zwaar ongerief zo snel mogelijk worden geofferd. De muizen worden daartoe dagelijks gemonitord. In ongeveer de helft van de dieren zal het metabolisme worden gemeten. De dieren moeten hiervoor 5 dagen alleen gehuisvest worden. Dit kan in die dagen tot matig ongerief leiden. Alle andere dieren zullen gering ongerief ondergaan door contact met mensen.</p> <p>Bloeddruk, hartfunctiemeting, glucose en insuline tolerantietesten, en echo MRI worden uitgevoerd, alsmede bloedafname en injectie onder narcose. Bloeddruk wordt gemeten met de zogenaamde tail cuff methode. Deze verloopt vergelijkbaar met een manchetbloeddrukmeting bij mensen, en levert mild ongerief op. Hartfunctiemeting gebeurt d.m.v. echografie onder anesthesie, en levert mild ongerief op. Bij een deel van de muizen zal iets uitgebreidere hartfunctiemeting worden verricht met behulp van een druk-volume catheter. Dit wordt onder anesthesie verricht, waaronder de muizen na de procedure meteen humaan worden gedood. Het ongerief is mild.</p> <p>Glucose en insuline tolerantietesten bestaan uit een intraperitoneale injectie van resp. glucose en insuline in muizen die nuchter zijn gezet. In een periode van 2 uur wordt er vervolgens periodiek een druppeltje bloed afgenomen via de staart, vergelijkbaar met een vingerprik bij de mens. Het ongerief is mild.</p> <p>De echo MRI is een beeldvormende techniek die lichaamssamenstelling meet. De muis wordt gedurende een paar minuten in een apart hokje gezet, waarna de scan vergelijkbaar verloopt als het maken van een röntgenscan in de mens, De muis ondervindt hiervan geen nadelige lichamelijke gevolgen. Het ongerief is mild.</p> <p>Mogelijk wordt in een deel van de dieren een onderhuids pompje geplaatst voor toediening van medicijnen, wat matig ongerief teweegbrengt.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>~5% ernstig ongerief, ~58% matig ongerief ~37% mild ongerief.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>De dieren worden gedood bij afsluiting van de proef. De weefsels van de dieren worden verzameld en gebruikt voor dit onderzoek.</p>



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.

Vaatveroudering en metabole veroudering zijn zeer complexe processen waarvan het beloop niet in celkweek is na te bootsen. Tevens kan de interactie tussen de twee processen nog niet in vitro worden onderzocht. De kennis over dit proces is te beperkt om te kunnen simuleren met computermodellen.

4.2 Vermindering

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

Voor elk experiment wordt met behulp van rekenkundige middelen het minimaal aantal benodigde dieren berekend dat nodig is om tot betrouwbare resultaten te komen. Daarnaast meten we zoveel mogelijk resultaten binnen hetzelfde proefdier, door verschillende technieken te combineren en longitudinale metingen toe te passen waar mogelijk.

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.

Muismodellen voor versnelde veroudering door DNA reparatiedefecten zijn geschikt voor het bestuderen van veroudering gelijkend op die van de mens. Ondertussen hebben we veel ervaring met deze modellen, waardoor aantallen beter kunnen worden ingeschat. Ook is bekend wanneer de dieren geofferd moeten worden om ongerief door de ontwikkeling van een te ernstig fenotype te voorkomen. De DNA reparatie defecte muizen stellen ons in staat om specifiek het verouderingsproces te versnellen om daarvan de invloed op vaatfunctie, vetweefsel en metabolisme te onderzoeken. Het feit dat we dit zelfs weefsel specifiek kunnen laten verlopen vermindert nog sterker de kans op moeilijk te interpreteren resultaten die zich kunnen voordoen vanwege verslechtering van omliggende weefsels. Deze weefsel specifieke aspecten zouden later zelfs in gekweekte 3D celsystemen kunnen worden nagebootst. Op deze manier geven de experimenten in de weefsel specifieke verouderingsmuizen aanwijzingen in hoeverre studies in celkweek, en dus proefdiervrij, kunnen worden uitgevoerd

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

De technieken om bloeddruk, vaatfunctie, hartfunctie, metabolisme en andere resultaten te meten zijn precies en leveren veel en nauwkeurige informatie op over de staat van het dier. De negatieve gevolgen voor het proefdier worden ondervangen door het bijhouden van dierenwelzijn, het toepassen van humane eindpunten en intensieve controle rond de operaties met toepassing van goede pijnstilling

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 mei 2020

Beoordeling achteraf

JA

Andere opmerkingen

Nee
