



Niet-technische samenvatting 20198847

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Mechanismen en fysiologische consequenties van DNA-schade door stofwisseling
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Stofwisseling, DNA-schade, DNA mutaties, kanker, lever

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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)
- DNA is de drager van erfelijke informatie en een intacte volgorde van de DNA-code is essentieel voor het functioneren van cellen van weefsels en organen. Het DNA in cellen wordt voortdurend beschadigd door schadelijke stoffen of door straling. Wanneer de resulterende DNA-schade niet of incorrect wordt gerepareerd, resulteert dit in veranderingen in de DNA-code, beter bekend als een DNA mutatie. Deze mutaties dragen in belangrijke mate bij tot veroudering en het ontstaan van ziekten als kanker en neurodegeneratie. Het is al bekend dat zonlicht en tabaksrook oorzaken zijn van DNA-mutaties. Echter, mutaties kunnen ook veroorzaakt worden door stoffen die in ons eigen lichaam vrijkomen, tijdens de normale stofwisselingsprocessen.
- Met dit project proberen we zulke, tot heden toe onbekende, oorzaken van

	DNA-schade en mutaties in de lever te ontdekken. Via genetische wijzigingen van muizen zullen we de stofwisseling en de reparatie van de DNA-schade manipuleren, om zo te onderzoeken hoe DNA-schade precies tot mutaties en ziekte leidt. We richten ons hierbij op mutaties in de lever omdat de lever een orgaan is met een aantal heel specifieke stofwisselingsprocessen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	We verwachten nieuwe inzichten te verkrijgen in welke onderdelen van onze stofwisseling het DNA van levercellen beschadigen en tot welke afwijkingen dit leidt. Op de lange termijn zouden deze verkregen inzichten kunnen helpen om te begrijpen hoe ziekten zoals leverkanker ontstaan, en mogelijk om nieuwe behandelingen te ontdekken.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, maximaal 7150 dieren.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De negatieve effecten voor de proefdieren worden veroorzaakt door het toedienen van medicatie, het ondergaan van een chirurgische ingreep en het beëindigen van het leven van de dieren. De genetische modificatie, al dan niet in combinatie met ingrepen die leiden tot een verhoogde kans op DNA-beschadigingen, kan leiden tot ten hoogste matig ongerief in de vorm van lever-afwijkingen. Sommige dieren ondervinden ongerief door het ontstaan van tumoren. Voor een klein aantal dieren is ernstig ongerief veroorzaakt door het ontstaan van moeilijk te detecteren tumoren niet uit te sluiten of te voorkomen. Verder zou de genetische modificatie mogelijk tot, op zijn meest, matig ongerief kunnen leiden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	1648 muizen licht ongerief (23%), 5427 muizen matig ongerief (76%) en 75 muizen ernstig ongerief (1%).
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van het experiment zullen de dieren worden gedood. De lever maar ook andere weefsels zullen worden geanalyseerd voor de effecten van de genetische modificatie

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 pathologische gevolgen van DNA-schade veroorzaakt door de eigen stofwisseling zijn niet bekend. Enkel door een volledig intact organisme te bestuderen, kunnen we precies achterhalen of dit resulteert in levertumoren of leverfalen. Aangezien we willen dat de resultaten van ons onderzoek toepasbaar zijn voor de mens, is het belangrijk om de impact van DNA-schade veroorzaakt door de lichaamseigen stofwisseling, te onderzoeken bij zoogdieren. We hebben muizen gekozen omdat hun stofwisseling goed vergelijkbaar is met die van mensen en omdat veel van de genetisch-gemodificeerde muislijnen die nodig zijn voor het onderzoek al beschikbaar zijn.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo	We beginnen ons onderzoek met het selecteren van lichaamseigen stofwisselingsproducten die mogelijk DNA-schade veroorzaken, en kandidaat DNA-reparatie processen, die deze schade mogelijk oplossen.

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Hiervoor verrichten we uitgebreid literatuuronderzoek naar wat er bekend is over mechanismen van het ontstaan van DNA-schade in bacteriën, gist en in zoogdiercellen. Daarnaast gebruiken we weefselkweeksystemen als embryonale stamcelkweek of organoiden ("miniorganen in kweekschaal") om te screenen voor lichaamseigen stofwisselingsproducten die DNA-schade veroorzaken. Tot dit punt zijn er geen dierexperimenten nodig. Op deze wijze formuleren we betere hypothesen en verminderen we zo het benodigde aantal dieren. Immers, alleen indien het kandidaatgen of de kandidaatgenen interessante resultaten geven tijdens de weefselkweek experimenten, zullen we de uitvoerige en zorgvuldige analyse van muizen overwegen.

Terwijl we de dierexperimenten uitvoeren, zullen we statistische methoden gebruiken om te verzekeren dat we een minimaal aantal muizen per groep gebruiken dat tot statistisch verantwoorde en biologisch relevante resultaten zal leiden. Dit, samen met de jaren van ervaring met vergelijkbare experimenten, garandeert een wetenschappelijk gedegen onderzoek met minimaal proefdiergebruik en zo laag mogelijk ongerief.

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.

Muizen zijn het best mogelijke model voor onze wetenschappelijke vraagstukken. We richten ons op muizen omdat we willen begrijpen hoe lichaamseigen stofwisselingsproducten DNA beschadigen en de complexe reacties van de stofwisseling van een volledig organisme kan niet worden nagebootst in weefselkweek. Bovendien willen we begrijpen hoe DNA-schade het onderhoud van weefsel beïnvloedt en hoe de schade het weefsel vatbaar maakt voor kanker en daarom zijn diermodellen noodzakelijk.

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

Onze dierfaciliteit heeft uiterst bekwaam personeel en een goede infrastructuur. Het uitvoerende personeel heeft veel ervaring in het uitvoeren van de beschreven dierproeven en in het verzekeren van goede gezondheid en welzijn van de dieren. We zullen de nieuwste technieken en gepubliceerde methoden toepassen met het minste ongerief. De muizen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn en humane eindpunten zullen voorkomen dat de dieren onnodig ongerief ondervinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 augustus 2020

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee

