

## Niet-technische samenvatting 202010128

### 1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van het hormoon Klotho bij calciumtransport in de nier
1.2	Looptijd van het project	1-1-2021-31-12-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieren, calcium, transport, hormonen

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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)	<p>Behandeling van ouderdomsgerelateerde ziekten vormt een belangrijk aspect in de gezondheidszorg om kwaliteit van leven bij ouderen te waarborgen. Veroudering wordt nauw geassocieerd met een negatieve calcium balans in het lichaam, die met name gereguleerd wordt door onze nieren.</p> <p>Er is een toenemend aantal hormonen gerelateerd aan de regulatie van de calcium balans, waaronder recentelijk ook het zogenaamde anti-verouderingshormoon <math>\alpha</math>Klotho. <math>\alpha</math>Klotho is aanwezig in de nieren, en speelt daar een cruciale, maar nog onbekende, rol bij de calcium heropname. Muizen met een sterk verminderde hoeveelheid <math>\alpha</math>Klotho hebben een aanzienlijk kortere levensduur en verliezen calcium in de urine.</p> <p>Dit project heeft als doel de rol van <math>\alpha</math>Klotho bij de calcium heropname in de nier beter te begrijpen, door verschillende genetisch gemodificeerde muizen te gebruiken waarbij <math>\alpha</math>Klotho specifiek in de nier is uitgeschakeld of juist extra wordt aangebracht.</p>
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p><u>Maatschappelijk belang</u> Ons project zal cruciale informatie opleveren over hoe het anti-verouderingshormoon <math>\alpha</math>Klotho de calcium balans in het lichaam controleert en zal daarmee bijdragen aan toekomstige therapeutische ontwikkelingen voor ouderdomsziekten.</p> <p><u>Wetenschappelijk belang</u> Tot dusver is het onbekend hoe <math>\alpha</math>Klotho de calcium heropname in de nier beïnvloedt. Daarom zullen wij in deze studie de regulatie van <math>\alpha</math>Klotho in relatie tot calcium gaan onderzoeken.</p> <p>Dit betreft:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Het bestuderen van calcium heropname in muizen waarbij <math>\alpha</math>Klotho in de nieren uitgeschakeld is, wat specifiek bijdraagt aan kennis omtrent de rol van <math>\alpha</math>Klotho in de regulatie van de calcium balans van het lichaam.</li><li>• Ontwikkeling van muismodellen met extra aanwezig <math>\alpha</math>Klotho maakt het voor het eerst mogelijk om de rol van <math>\alpha</math>Klotho in de nier af te bakenen.</li></ul>
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>Er zullen maximaal 955 muizen gebruikt worden.</p>

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Op basis van eerdere experimenten verwachten we geen schadelijke bijwerkingen van de afwezigheid of extra aanwezigheid van $\alpha$ Klotho in muizen. De dieren kunnen echter pijn of stress ondervinden door: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hormooninjecties</li> <li>- verblijf (24 uur) in een metabole kooi (speciale kooi waarin muizen solitair gehuisvest worden, en urine en ontlasting opgevangen kunnen worden)</li> <li>- eenmalig overnacht vasten</li> </ul>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	47% matig ongerief, 53% licht ongerief
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen op een humane wijze worden gedood om weefsel te verzamelen voor verdere analyse.

## 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.	Op dit moment kunnen we (nog) niet op basis van laboratoriumtesten en menselijke studies voorspellen wat de rol van $\alpha$ Klotho is in een complex organisme, zoals de mens, is. Muizen zijn hierbij de laagst mogelijke diersoort met een fysiologie die enigszins vergelijkbaar is met de mens.
4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Resultaten uit eerdere dierexperimenten worden gebruikt om een optimaal dierexperimenteel protocol te ontwikkelen. Bijbehorende statistiek zal in overleg met een statisticus worden toegepast om te verzekeren dat het minimaal aantal dieren wordt gebruikt voor de verwachte resultaten.

- 4.3 **Verfijning** Verklar de keuze voor de diersoort(en). Verklar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- De dieren worden gehuisvest op de best beschikbare manier, d.w.z. in groepsverband en met kooiverrijking. Echter, soms zal tijdelijke individuele huisvesting in een speciale kooi noodzaak zijn om urine te verzamelen. De urine bevat noodzakelijke meetwaarden voor onze experimenten. De muis wordt als model voor onze experimenten gebruikt omdat deze in veel opzichten qua calcium opname in de nier overeenkomsten vertoont met de mens. Daarnaast kunnen we bij de gebruikte muismodellen specifieke onderdelen van de nier isoleren om experimenten te doen, hetgeen het ongerief voor de muizen sterk vermindert. Hiermee kunnen we tevens de rol van  $\alpha$ Klotho tot in detail te bestuderen. Voor dit type onderzoek is er geen beter model beschikbaar.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Dierexperimenten worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel met ruime ervaring voor de gebruikte technieken. Indien het ongerief ten gevolge van de het genetisch gemodificeerde muismodel of hormooninjectie hoger dreigt te worden als ingeschat, wordt de desbetreffende muis uit het experiment gehaald.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 17 augustus 2020

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee