

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De invloed van oxidatieve stress op veroudering en metabole ziekte
1.2	Looptijd van het project	1-9-2020-1-9-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	oxidatieve stress, veroudering, metabolisme, gezondheid

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

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Het aantal mensen in Nederland tussen de 65 en 80 jaar zal toenemen tot 3,3 miljoen in 2038. Bij een toenemende leeftijd is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende ziektes zoals Alzheimer, Parkinson, hart-en vaatziekten en diabetes. Ook is er vaak verlies van spiermassa, -kracht en -functie. Eén van de onderliggende mechanismen is verminderde functie van mitochondriën, bekend als de energiefabrieken van de cel, en een verhoogde hoeveelheid schadelijke stoffen (de zuurstofradicalen) die de cel kunnen beschadigen. Een belangrijke regulator hiervan is het eiwit genaamd nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT). De exacte mechanismen en de rol van NNT zijn echter nog altijd niet helder en daarom is het algemene doel van dit project:</p> <p>het verkrijgen van kennis over de rol van slecht functionerende mitochondriën, zuurstofradicalen en NNT in de context van veroudering en/of leeftijd gerelateerde ziekten zoals hartritme stoornissen, diabetes en vooral verlies van spierfunctie.</p> <p>Positieve resultaten zullen bijdragen aan het verbeteren van therapieën die gericht zijn op mitochondriën en zuurstofradicalen om onze metabole gezondheid en spier- en hartfunctie tijdens het ouder worden te versterken.</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>Het wetenschappelijk belang is het verkrijgen van inzicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in het effect van zuurstofradicalen op m.n. spier- en hartfunctie en metabole gezondheid tijdens veroudering. • in het directe werkingsmechanisme van verminderde zuurstof op de vorming van zuurstofradicalen en spier- en hartfunctie en metabole gezondheid tijdens veroudering. <p>Het maatschappelijk belang is het verkrijgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • van nieuwe inzichten m.b.t. mogelijk toekomstige therapieën die bijdragen aan verbeterde spier- en hartfunctie en metabole gezondheid tijdens veroudering.
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Maximaal 3519 muizen worden gebruikt in dit onderzoek.</p>

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>De nadelige gevolgen voor de proefdieren zijn licht tot matig. Het meeste ongerief wordt veroorzaakt doordat onderzoek wordt uitgevoerd met oude muizen die verschillende verschijnselen van veroudering kunnen laten zien. Daarnaast wordt een aantal muizen individueel gehuisvest, dus iedere muis in zijn eigen kooi, wat gezien wordt als matig ongerief.</p> <p>Andere negatieve gevolgen voor het welzijn van de muizen komen door</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. het hanteren van de dieren tijdens het wegen (licht ongerief), 2. niet-invasieve metingen van lichaamsvet en ademhalingslucht (licht ongerief), 3. metingen van hartfunctie onder narcose (licht ongerief), 4. aantal uren afwezigheid van voedsel tijdens de slaaperiode (licht ongerief), 5. eenmalige toediening van een voedingsstof met een maagsonde (licht ongerief), 6. geringe bloedafname via de staart (licht ongerief), 7. metingen voor fysieke gesteldheid en coordinatie m.b.v. een rotarod (licht ongerief). Hierbij wordt het dier op een steeds sneller draaiende staaf geplaatst en gemeten hoe lang de muis hierop kan blijven staan of lopen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	70% licht ongerief, 25% matig ongerief, (max) 5% ernstig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Muizen zullen worden gedood, waarna de organen worden uitgenomen en geanalyseerd

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Dit onderzoek is gericht op het bestuderen van de interactie tussen slecht werkende mitochondriën en zuurstofradicalen op verschillende orgaanfuncties en metabole gezondheid tijdens veroudering. Hier liggen complexe processen aan ten grondslag waaronder interacties tussen organen zoals uitwisseling metabolieten en samenwerking tussen zenuwen en spieren. Maar ook wordt het energiemetabolisme/stofwisseling op lichaamsniveau en het aanpassingsvermogen van het dier bestudeerd. Er zijn tot op heden geen proefdiervrije methoden zoals celweek beschikbaar om deze complexe processen te bestuderen.</p>
-----	--	--

<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>De experimenten worden uitgevoerd met zo min mogelijk muizen, maar waarbij wel voldoende gegevens worden verkregen om betrouwbare conclusies te maken. Dit doen we door gebruik te maken van inteeltmuizen (om de variatie te reduceren) en met behulp van statistisch onderbouwing. Een muizenstam met een mutatie in een specifiek mitochondrieel gen is nodig om specifiek het effect van slecht functionerende mitochondrien en zuurstofradicalen te kunnen onderzoeken. Zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen worden vergeleken omdat onderzoek heeft aangetoond dat mannen en vrouwen verschillend kunnen reageren op verschillende (voedings)interventies.</p>
<p>4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Voor deze studie wordt de muis gebruikt als proefdier vanwege de omvangrijke kennis over en ervaring met de muis. Daarnaast is de muis een goed model voor de mens om de metabole adaptatie en orgaan functioneren bij veroudering te bestuderen. We zorgen voor goede huisvesting, voeding en verzorging die tegemoet komt aan de muis-specifieke behoeften. Vakbekwaam personeel en het gebruik van niet-invasieve onderzoeksmethoden (ademhalingsluchtanalyses) dragen hier tevens bij aan.</p>
<p>4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De muizen worden zoveel mogelijk in een groep gehuisvest. De muizen krijgen altijd kooiverrijking en worden dagelijks gecontroleerd op welzijn. Daarnaast zijn zo veel mogelijk methoden geselecteerd die zo min mogelijk ongerief veroorzaken voor de dieren. Voorbeeld zijn niet-invasieve ademhalingslucht- en vetpercentage analyses.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	13 november 2020
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee