



1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Preventie van orgaanschade middels hibernatie mechanismen
- 1.2 Looptijd van het project | 4 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Orgaanschade, H2S

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
- 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
- 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)
- Winterslaap is een uniek fenomeen dat door het hele dierenrijk heen voorkomt. Het stelt dieren in staat te overleven met een minimale stofwisseling zonder dat er schade aan organen optreedt. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de onderdrukking van de stofwisseling de kern van winterslaap is (en niet het afkoelen van het dier – dat is slechts een gevolg van de afgenomen stofwisseling). Echter, de mechanismen waarmee winterslapers hun stofwisseling onderdrukken zijn totaal onbekend. Mochten we die evenwel kennen en kunnen manipuleren, dan zouden we dat goed in kunnen zetten om schade in organen van mensen te voorkomen, b.v. als gevolg van ongewilde of geplande verlaging van de lichaamstemperatuur (onderkoeling, transplantatie, operaties).
- Uit eerder onderzoek lijkt de vorming van waterstofsulfide (H₂S) een rol te spelen bij het ontstaan van winterslaap en het beschermen van organen tegen schade. Ook hebben we in eerder winterslaaponderzoek al nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld, die cellen beschermen tegen schade die veroorzaakt wordt door het ontsporen van het metabolisme.
- De doelstelling van het project is om de mechanismen te ontrafelen die tijdens winterslaap de stofwisseling onderdrukken en deze vervolgens te manipuleren om orgaanschade door afkoeling tegen te gaan. In het project wordt in muizen een dagelijkse winterslaap opgewekt, waarna hun stofwisseling op dier- en celniveau in detail onderzocht wordt. Verder wordt onderzocht of nieuwe geneesmiddelen, die al uit eerder winterslaaponderzoek ontwikkeld zijn, beschermend werken tijdens koeling.
- In het project wordt gebruik gemaakt van twee diermodellen van dagelijkse winterslaap en één diermodel van orgaanschade door koeling.
-
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Eenzijds leidt het project tot fundamenteel inzicht in de regulatie van de stofwisseling, van belang voor b.v. het begrijpen van veroudering en ontstaan van kanker. Anderzijds biedt het project uitzicht op de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën, door het testen van nieuwe geneesmiddelen en het ontdekken van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen.
-
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- In het project wordt gebruik gemaakt van muizen. Het project omvat proeven in dagelijkse winterslaap (600 dieren) en in gekoelde dieren (280 dieren); in het totaal dus 880 dieren.
-
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De te verwachten negatieve gevolgen zijn pijn en stress optredend bij toediening van subcutane injecties en na het ondergaan van een chirurgische procedure. Alle interventies, behalve enkele subcutane injecties voor toediening (pijn)medicatie, worden uitgevoerd onder algehele anesthesie om bewustzijn en pijnperceptie te onderdrukken. Postoperatieve nazorg wordt door bekwaam personeel uitgevoerd. Zo gauw pijn of lijden wordt vermoed, wordt een subcutane injectie met buprenorfine toegediend. Alle experimenten waarbij interventies plaatsvinden, zijn als matig ongerief geclassificeerd, waarvoor standaard analgetica (buprenorphine) zijn opgenomen in het protocol.

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

Dagelijkse winterslaap: licht ongerief
Farmacokinetiek van geneesmiddelen: matig ongerief
Koeling en opwarming: matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden na afloop gedood omdat weefsels van een groot aantal organen geanalyseerd moet 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.

Winterslaap wordt alleen in dieren waargenomen en kan dus niet onderzocht worden in gekweekte cellen.

De toegepaste nieuwe geneesmiddelen zijn al uitgebreid getest en werkzaam bevonden in gekweekte cellen, waaronder veel verschillende soorten menselijke cellen. Testen in diermodellen is nu nodig om de volgende stap naar toepassing in de mens mogelijk te maken.

4.2 **Vermindering**

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

Dagelijkse winterslaap: de stofwisseling van de dieren wordt continu gemeten, waardoor het juiste tijdstip van het verkrijgen van materiaal optimaal bepaald kan worden.

Orgaanschade model door koeling: hierbij wordt gebruik gemaakt van bestaande en al beproefde modellen.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar

Er is voor de muis gekozen, omdat (1) het mogelijk is om betrouwbaar dagelijkse winterslaap te induceren, (2) voor deze diersoort de meest complete set analyse tools beschikbaar is en (3) deze diersoort het mogelijk maakt om onderzoek te doen in genetisch gemanipuleerde dieren, om de relevantie van bepaalde mechanismen onomstotelijk te bewijzen, en (4) er

[

waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

ervaring is met orgaanschade door koeling.

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

* Alle operaties worden onder volledige verdoving uitgevoerd; na de operatie wordt pijnstilling gegeven en zo nodig herhaald; tijdens de postoperatieve periode worden dieren nauwkeurig gemonitord.

* De dieren worden dagelijks bekeken en bij verschijnselen die wijzen op ernstig ongerief (bijv. vermagering, afwijkend gedrag) worden de dieren onder verdoving gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 september 2015

Beoordeling achteraf