



Niet-technische samenvatting 2015339

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Cellulaire veroudering tijdens algemene veroudering en bij kanker
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	"Senescence", veroudering, kanker, chemotherapie, melanoom

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Het verouderen van de huid wordt veroorzaakt door verschillende factoren, zowel vanuit het lichaam zelf (intrinsiek) als van buitenaf (extrinsiek). Intrinsieke veroudering, ook wel chronologische veroudering genoemd, verwijst voornamelijk naar die delen van de huid, die <i>niet</i> blootstaan aan de zon. Extrinsieke veroudering, ook wel veroudering veroorzaakt door licht genoemd, komt door factoren van buitenaf en wordt voornamelijk in verband gebracht met UV-straling. Andere factoren die bijdragen aan veroudering van de huid zijn o.a. het dieet, of men rookt of niet en uiteraard de genetische aanleg. De huid wordt oneffen als reactie op stress en veroudering en daardoor kunnen eerder blauwe plekken ontstaan, wordt de isolerende waarde van de huid minder en wordt de huid ook minder elastisch. Iedereen van 60 jaar of ouder zal tenminste één ziekte ontwikkelen, die geassocieerd wordt met veranderde eigenschappen van de huid. Tevens wordt veroudering gerelateerd aan een verhoogde kans op het krijgen van kanker. Huidkanker is de meest voorkomende kanker en in de laatste 20 jaar ontwikkelen steeds
---	---

meer mensen een vorm van huidkanker. De meest dodelijke vorm van huidkanker is een uitgezaaid melanoom. De huidige therapieën zijn beperkt en bestaan vooral uit chemotherapie. Chemotherapie is niet alleen erg toxisch, maar ook erg ineffectief: slechts 15-20% van de patiënten met een laat stadium melanoom overleeft 5 jaar. Er is dus een grote medische noodzaak om een goed alternatief te vinden om huidveroudering en verouderingsziekten te genezen.

Onze benadering is gericht op een specifieke staat van de cel, de cellulaire 'senescence'. 'Senescent' cellen stapelen op in het lichaam wanneer men ouder wordt. Deze cellen kunnen niet langer delen en kunnen daardoor het biologische evenwicht in weefsels en het vernieuwen van weefsels verslechteren. Bovendien kunnen deze 'senescent' cellen verschillende factoren uitscheiden, die het biologisch evenwicht in het weefsel kunnen verstoren, wat kan leiden tot ongecontroleerde celgroei van buurcellen (bijvoorbeeld kankercellen) in hun nabijheid. Doordat de huid, zowel structureel als functioneel gezien erg complex is, is het gebruik van proefdieren essentieel om te kunnen bestuderen hoe deze 'senescent' cellen kunnen aanzetten tot veroudering en verouderingsziekten. Wij zijn van mening dat, gezien het aantal mensen dat lijdt aan huidveroudering, het gebruik van proefdieren een verantwoorde keuze is.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Het onderzoek dat we willen uitvoeren is bedoeld om de rol van 'senescent' cellen in zowel de veroudering van de huid, als andere verouderingsziekten zoals bijvoorbeeld kanker, te karakteriseren. Ons doel is om de moleculaire mechanismen van 'senescent' cellen te definiëren, welke door verschillende stimuli zijn geïnduceerd. Tevens willen we specifieke genen en 'pathways' identificeren, die bijdragen aan veroudering in het algemeen, aan de progressie van kanker en aan de bijwerkingen van de huidige kankertherapieën. We verwachten door dit onderzoek, dat er nieuwe mogelijkheden komen om huidveroudering en kanker te behandelen. Mogelijkerwijs kunnen onze resultaten in de nabije toekomst worden gebruikt voor verouderingsonderzoek in andere weefsels.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Onze schatting is dat we 2850 muizen zullen gaan gebruiken in 5 jaar tijd

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De studie is gebaseerd op huid, welk toegankelijker is dan andere weefsels. Echter, de studie omvat zowel muizen met natuurlijke veroudering als ook muizen, waarbij een melanoom is geïnduceerd. Beide procedures kunnen leiden tot verminderde functie van het weefsel, tot vermoeidheid en zwakte. Tevens willen we een wondhelingsmodel gaan gebruiken, waarbij de muizen enige pijn kunnen ervaren van de operatie. Dit zal tot een minimum worden beperkt, doordat we alleen zeer kleine incisies maken.

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

Mild tot gematigd ongerief. We verwachten dat de muizen deels of zelfs geheel zullen herstellen van de meeste ingrepen. Echter, progressie van de kanker en natuurlijke veroudering zijn 2 eindpunten voor het leven van de muis. Beide procedures kunnen verschillende reacties induceren in de muis, met ieder een verschillend verloop. Voor de progressie van de kanker kan de reactie ook afhangen van hoeveel en hoe snel de tumor uitzaait. Bovendien zullen de muizen worden behandeld met chemotherapie. Ondanks dat de meeste reacties op deze medicatie omkeerbaar zijn, zullen de muizen een omkeerbare vermoeidheid en spierzwakte krijgen. We verwachten echter geen grote stress reacties bij het maken van de wondjes, het verzamelen van kleine biopsies of het lokaal injecteren van de cellen. Het herstel zou niet langer moeten duren dan 10 dagen. De analyse van de verschillende parameters is van niet-invasieve aard (bijvoorbeeld metabolisme, activiteit, gedrag en bio-luminiscentie)

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Sommige dieren worden getermineerd om de huid en andere weefsels te verzamelen, maar de meeste dieren zullen voor langere tijd worden gevolgd en hiervan verwachten we dat ze op een verder natuurlijk wijze achteruitgaan



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.
- Om veroudering en verouderingsziekten te kunnen bestuderen, inclusief kanker en de reacties op kankertherapie, is het gebruik van een proefdiermodel noodzakelijk. De interacties tussen de verschillende celtypes, wat er gebeurt met het algehele metabolisme, met het gedrag en de activiteit, en het bestuderen/toezien op de rol van 'senescent' cellen kan alleen gedaan worden in dieren, en kan niet worden vervangen door celkweek.
- 4.2 Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Het aantal muizen wat gebruikt gaat worden wordt tot een minimum beperkt, doordat elke validatie van specifieke moleculaire doelen zal worden gedaan in cellen *in vitro* (celkweek). Dit houdt o.a. in het bestuderen van hoe specifieke factoren, die door 'senescent' cellen worden aangemaakt en uitgescheiden, de groei van kanker kunnen bevorderen. Alleen die moleculaire doelen, die het meeste potentieel laten zien, zullen worden getest in muizen. Dit betekent dat het merendeel van de experimenten, die we van plan zijn te gaan doen in proefdieren, voortvloeit uit diepgaand onderzoek gedaan in celkweek. Verder gebruiken we minder proefdieren, doordat we controledieren voor meerdere, verschillende, experimenten kunnen gebruiken. De proefdiermodellen, die we gaan gebruiken, zijn dusdanig uitgekozen, opdat we erg sterke/robuuste data verkrijgen.
- 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.
- Onze proefdierstudies zijn vooral gericht op muismodellen. De celtypes en hoe het weefsel van de huid is opgebouwd in de muis vertoont veel overeenkomsten met de menselijke huid. Verder kunnen we bij muizen genetische veranderingen aanbrengen, die essentieel zijn voor onze studies. Bijvoorbeeld, door het gebruik van genetisch gemodificeerde muizen kunnen we 'senescent' cellen detecteren en uitschakelen, *in vivo*. Daarbij zijn er erg goede methoden om huidveroudering en verouderingsziekten te induceren, waaronder erg fascinerende modellen van progressie van melanoom.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De muizen zullen voortdurend worden bewaakt waar het gaat om hun activiteit en algemene gezondheid. Bij operaties worden lage doses pijnstillers gebruikt, tot maximaal 24 uur na de operatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21-01-2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
