

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Spierverlies bij veroudering en chronische ziekten en de rol van de darm en hersenen hierin
1.2	Looptijd van het project	19-7-2017 - 19-7-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Spierverlies, kanker, chronische ziekten, mortaliteit en kwaliteit van leven

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)	Chronische ziekten, waaronder kanker, nierfalen, COPD en hartfalen maar ook normale veroudering gaan vaak gepaard met verlies van spiermassa en spierfunctie. Zeker bij ziektes als kanker kan dit zeer ernstige vormen aannemen. Het draagt bij aan een verhoogde morbiditeit (aanwezigheid en ernst van de kenmerken van de ziekte) en het heeft zelfs invloed op de mortaliteit (overlijden). Daarnaast kan spierverlies leiden tot een verlaagde effectiviteit van behandelingen en de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. Een chronisch verhoogde ontstekingsactiviteit blijkt een belangrijke rol te spelen bij de door ziekte of veroudering gestimuleerde spieraafbraak. Met deze diermodellen willen we beter inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen van ernstig spierverlies bij kanker en andere chronische ziekten, teneinde eerder en effectiever te kunnen ingrijpen
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De uitkomsten van dit onderzoek dragen bij aan de ontwikkeling van therapieën, gericht op een beter behoud van spiermassa tijdens chronische ziekte en veroudering. Dergelijke therapieën zullen resulteren in een betere kwaliteit van leven en grotere kans op herstel van patiënten met chronische ziekten die gepaard gaan met ernstig spierverlies, zoals kanker, COPD, hartfalen en nierfalen. Daarnaast draagt behoud van spiermassa bij aan een betere zelfredzaamheid en een verminderde kans op botbreuken na vallen bij ouderen en voorgenoemde patiëntengroep.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	De modellen die we gebruiken zijn deels orgaankweken (geïsoleerde spiervezels in kweek, d.w.z. 'ex vivo'), en deels gebaseerd op diermodellen (bijvoorbeeld tumordragende dieren, d.w.z. 'in vivo'). Voor de experimenten met spiervezels zijn per experiment minder muizen nodig dan voor de experimenten waarbij levende dieren noodzakelijk zijn. In totaal zijn er 1096 muizen aangevraagd.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het ex-vivo-protocol geeft gering ongerief, de dieren worden meteen gedood en de organen, waaronder de spieren uit de achterpoten, worden gebruikt voor de proeven. De in-vivo-modellen leveren matig ongerief en zullen alleen worden ingezet wanneer de vraagstelling niet in vitro of ex vivo te beantwoorden is. Naarmate de tumor zich ontwikkelt gaan de dieren meer slapen en minder bewegen. Daarnaast moet ook de voedselinname gemonitord worden in het belang van de proef en dat van het dier. Daarom moeten de dieren individueel gehuisvest worden. Om de stress door de individuele huisvesting te beperken worden proeven eerst in mannetjesmuizen uitgevoerd (die zijn van nature meer solitair), om daarna waar nodig te herhalen in vrouwtjesmuizen. Indien dit nodig is zal hiervoor bij de DEC een amendement worden ingediend.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Gering ongerief: 200 muizen, waarvan 150 mannetjes- en 50 vrouwtjesmuizen. Matig ongerief: 896 mannetjesmuizen
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dieren worden gedood in het kader van de proef.

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.	Voor dit mechanistisch onderzoek is de analyse van diverse organen en weefsels nodig omdat er in het dier (en de patiënt) sprake is van een complexe wisselwerking tussen verschillende orgaansystemen. Weefsel van de mens wordt soms gebruikt maar dit kan niet altijd omdat er dan veel biopten genomen moeten worden bij, vaak ernstig zieke patiënten. Ook zijn de weefsels vaak niet goed bereikbaar of zijn cruciaal voor de patiënt. Voor zover mogelijk zal het onderzoek gebruik maken van de ex-vivo-modellen, waarbij de spiervezels geïncubeerd worden met componenten, uitgescheiden door de diverse organen, of met andere typen cellen d.m.v. een co-cultuur. Alleen in die gevallen waar dit niet mogelijk is zal worden uitgeweken naar in-vivo-proeven.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Gebruik van het ex-vivo-protocol vermindert het benodigde aantal dieren. Er worden onder andere uit beide achterpoten twee spieren gehaald en zo mogelijk zullen andere weefsels (darm, lever) voor celkweek worden gebruikt. Deze twee spieren zijn verschillend, de ene is een snelle-"sprinter"-spier, de andere een langzame-"stayer"-spier. Elke spier levert elk zo'n 500 spiervezels, waarmee zeer veel verschillende condities getest kunnen worden. Vergelijkbaar kunnen uit een darm meerdere darmorganoids in kweek gebracht worden. Dit zijn een soort minidarmen waarop verschillende condities getest kunnen worden.
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.	Voor het ex-vivo-model is de muis zeer geschikt, omdat hij twee spieren bezit die wat betreft samenstelling heel verschillend zijn. Daarnaast zijn de spieren zeer dun, ze overleven ex vivo goed omdat voedingsstoffen gemakkelijk door de spier heen diffunderen. Bovendien is de muis zeer geschikt omdat er een goede vertaling van ex vivo naar in vivo mogelijk is, d.w.z. de tumormodellen die in vivo gebruikt worden kunnen ook ex vivo getest worden. Daarnaast wordt een bestaand diermodel aangepast om het minder belastend voor het dier te maken. Tenslotte zijn meeste kanker-cachexie-modellen (spierverlies bij kanker) ontwikkeld in de muis en is er voor deze soort de meeste kennis aanwezig.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Vanwege de individuele huisvesting zullen proeven eerst opgezet worden in mannetjesmuizen, die van nature meer solitair zijn. De redenen voor individuele huisvesting zijn; 1) de voerconsumptie moet per muis worden bijgehouden; en 2) muizen kunnen aan elkaars tumor gaan knagen, wat tot wondjes kan leiden. Er zal altijd kooiverrijking aanwezig zijn. De dieren worden naast elkaar gezet zodat contact via geluid en geur mogelijk blijft. Bij pijnlijke handelingen wordt anesthesie toegepast (bijvoorbeeld tijdens injectie van de tumorcellen).
-----	---	--

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	28 november 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere Opmerkingen	Nee