



Niet-technische samenvatting 2016463

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Onderzoek naar de invloed van senescente cellen op regeneratie en veroudering in de kort levende Afrikaanse turquoise killifish <i>Nothobranchius furzeri</i> |
| 1.2 Looptijd van het project | 1 april 2016 tot 1 april 2021 |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Killifish, senescence, genetische modificatie, veroudering, regeneratie |

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 |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding |
| | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

3 Projectbeschrijving

- | | |
|--|---|
| <p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p> | <p>Veroudering is een proces dat vele organismen ondergaan. Bij veroudering spelen moleculaire veranderingen en mechanismen een rol, die gevolgen hebben voor het functioneren van cel, orgaan en organisme. Door verbeterde hygiëne en huidige medische zorg wordt de mens steeds ouder en spelen ouderdomsziektes een steeds grotere rol.</p> <p>Wetenschappelijk onderzoek laat zien dat <i>senescence</i> een effect heeft op het ontstaan van deze ouderdomsziektes. Senescence is een proces waarbij een ernstig beschadigde cel als het ware blokkeert en daardoor niet meer kan delen. Naarmate een organisme ouder wordt ziet men een ophoping van senescente cellen in het lichaam. Deze ophoping van senescente cellen zorgt voor functieverlies van weefsel en organen. Hoe meer senescente cellen een organisme bevat, hoe meer ouderdomsziektes voorkomen.</p> <p>Daarnaast speelt senescence ook rol bij regeneratie van verloren weefsel en wondheling. De senescente cel heeft het vermogen om te delen verloren, een proces dat in eerste instantie bescherming biedt tegen het ontstaan van tumoren. Maar de senescente cel zal niet dood gaan, het metabolisme blijft actief en de cel kan moleculen uitscheiden die andere cellen aanzetten tot delen. Na schade aan weefsel vindt er een accumulatie plaats van senescente cellen die omgevingscellen aanzet tot delen om zo het regeneratie- of wondhelingproces te bevorderen. Het aansporen van andere cellen tot delen kan mogelijk ook een nadelig effect hebben als het gaat om tumorprogressie. Er blijkt nog veel onduidelijk over de rol van senescence waarbij het aan de ene kant een organisme beschermt en helpt bij regeneratieproces en anderzijds ouderdomsziektes als kanker in de hand werkt. Hierbij lijkt de leeftijd van een organisme en aantal senescente cellen een rol te spelen.</p> <p>De precieze rol van deze senescente cellen is grotendeels nog onduidelijk. Het is daarom van zowel wetenschappelijk als maatschappelijk belang om onderzoek te verrichten. Wanneer het ontstaan van ouderdomsziektes kan worden geremd door bijvoorbeeld senescente cellen op te ruimen, of door regeneratie van verloren weefsel (bij degeneratieve ziekten) te bevorderen met behulp van senescence, zorgt dit ervoor dat mensen op een gezondere manier oud(er) kunnen worden.</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 project zal meer kennis en inzicht opleveren in de manier waarop verouderingsprocessen werken. Hierbij wordt accumulatie van senescente cellen bestudeert als functie van veroudering. Het is van maatschappelijk belang meer kennis en inzicht te krijgen in ouderdomsprocessen zodat de mens gezond oud kan worden.</p> <p>Daarnaast zullen we meer kennis verkrijgen over de rol van acute senescente cellen bij regeneratie. Dit is van belang voor regeneratieve therapieën.</p> |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> | <p>Voor dit onderzoek zal gewerkt worden met het modelorganisme <i>Nothobranchius furzeri</i> (Afrikaanse turquoise killifish). Geschat wordt dat bij alle projecten samen over een periode van 5 jaar 3868 vissen gebruikt worden.</p> |

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Verwacht wordt dat de vissen stress, verandering van gedrag en kenmerken van veroudering zoals kromming van de ruggengraat, pigmentverlies, gewichtsverlies (tot extreme vermagering) gaan vertonen. Daarnaast vinden gedeeltelijke staartvinamputaties plaats bij de vissen om onderzoek naar regeneratie te verrichten. De vis blijft echter wel mobiel en daarom blijft het ongerief beperkt. De vin zal ook weer aangroeien waardoor de vis volledig herstelt.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	70% licht, 30% matig
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren worden na afloop van de experimenten geëuthanaseerd. De weefsels worden op het lab voor verdere experimenten gebruikt.

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.	Senescence is een proces waarin meerdere celtypen en organen zijn betrokken. Bovendien speelt dit een belangrijke rol bij veroudering en regeneratie. Om veroudering en regeneratie processen te bestuderen is er geen in vitro systeem beschikbaar en is een levend organisme nodig. Omdat men wil kunnen vergelijken met de mens heeft een gewerveld dier de voorkeur. Killifish hebben een snelle veroudering (levensduur varieert van vier tot twaalf maanden). Veel andere diermodellen die gebruikt worden bereiken een leeftijd van twee jaar of ouder. Doordat killifish snel veroudert is het mogelijk om in korte tijd veel onderzoek te verrichten waardoor de kosten laag blijven en minder dieren nodig zijn. Bovendien is beschreven dat killifish grote regeneratiecapaciteit bezit.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In reeds gepubliceerd onderzoek met killifish en zebrafissen zijn veel methoden die we in dit onderzoek willen gebruiken al beschreven. De technieken zijn dus al geoptimaliseerd, waardoor minder dieren nodig zijn. Het is daarnaast mogelijk om nog niet ontwikkelde embryo's voor langere tijd te laten pauzeren in de ontwikkeling. Dit maakt het mogelijk om een kleinere kweek aan te houden.

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.

Er zijn diverse protocollen beschreven voor experimenten met zebravissen, die ook kunnen gebruikt worden voor het werken met killifish. Deze protocollen zijn geoptimaliseerd om het gewenste resultaat te geven met zo min mogelijk ongerief voor de dieren.

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

De vissen worden twee keer per dag gevoed. Dan zal ook gekeken worden naar hun welzijn. Bij onnodig ongerief wordt de vis geëuthanaseerd door middel van langdurige blootstelling aan het anestheticum tricaine. Daarnaast zullen de vissen gehuisvest worden in transparante aquaria, waardoor de vissen niet in sociaal isolement zullen verkeren en minder stress ondervinden.

Alle handelingen als microscopie, biopt en amputatie van de vin vinden plaats onder verdoving.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-8-2016

Beoordeling achteraf

Nee

Opmerkingen

De looptijd van de vergunning is 19 mei 2016 tot en met 1 april 2021.