



Niet-technische samenvatting 20184317

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Inzicht in sekseverschillen in hormonale regulatie van energie metabolisme |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Metabolisme, obesitas, hormonen, geslachtsorganen, muismodellen |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <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 |
| | <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) | <p>Obesitas is het gevolg van een verstoorde balans in energie-inname (voedsel) en energieverbruik. Er is echter nog weinig bekend over de precieze onderliggende mechanismen die tot een verstoorde energie balans leiden, met name niet over de mechanismen die bijdragen aan sekseverschillen hierin.</p> <p>Het brein ontvangt signalen over de energie reserves in het lichaam en verwerkt dit tot signalen om de energieopslag en het energieverbruik te regelen. Hormonen spelen hierbij een belangrijke rol. Ons onderzoek heeft aangetoond dat hormonen die worden uitgescheiden door de darmen, de bijnieren, en de gonaden een rol spelen in de regulatie van de energiebalans. Daarnaast hebben we op basis van ons onderzoek sterke aanwijzingen dat</p> |
|---|---|

deze hormonen ook bijdragen aan verschillen in de energiehuishouding tussen mannen en vrouwen.

In dit project zal de rol van deze hormonen in de regulatie van de energiebalans verder in kaart gebracht worden. Hiervoor willen we de energie huishouding meten in muizen waarin de werking van darm-, bijnier-, en gonadale hormonen is veranderd, waarbij we ons zullen toespitsen op sekse-specifieke effecten van deze hormonale veranderingen, om vervolgens de rol van sex steroïden hierin verder te onderzoeken. Omdat eerder is aangetoond dat bruin vet de energiebalans positief beïnvloedt en actiever is bij vrouwen dan bij mannen, zal onderzoek aan dit bruine vet één van de speerpunten binnen dit project zijn. Daarnaast zullen we in dit project onderzoeken of behandelingen met darm, bijnier, of gonadale hormonen de gevolgen van een verstoorde energiebalans kan tegen gaan, en of dit sekse-specifiek gebeurt.

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

Wetenschappelijk belang: Dit onderzoek zal bijdragen aan het verkrijgen van inzicht in de mechanismen waarmee hormonen de energiebalans beïnvloeden op een sekse-specifieke manier.

Maatschappelijk belang: Dit project zal bijdragen aan nieuwe kennis die nodig is om behandelingen te ontwikkelen die aangepast zijn aan mannen en vrouwen, om daarmee het succes van de behandeling van obesitas en de daaraan gerelateerde ziektes te vergroten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In dit project zullen experimenten worden uitgevoerd op muizen. Wij verwachten voor dit onderzoek maximaal **12167** muizen nodig te hebben in 5 jaar.

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

De voornaamste negatieve gevolgen voor de proefdieren zullen voortkomen uit handelingen nodig voor het veroorzaken van een verstoorde energiebalans, zoals blootstellen aan energierijke diëten of aan een lage omgevingstemperatuur. Dit leidt tot licht ongerief. Overige experimenten bevatten chirurgische ingrepen, welke verricht zullen worden onder narcose, en injecties, gevolgd door verder onderzoek. Deze experimenten leiden tot matig ongerief.

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

Het ongerief voor **7%** van de dieren zal licht zin, voor **93%** van de dieren zal het ongerief beperkt blijven tot matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood en bloed en weefsels zullen worden verzameld en uitgebreid geanalyseerd worden.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom

De studies beschreven in deze aanvraag vereisen gebruik van diermodellen, omdat complexe interacties tussen hormonen en verschillende weefsels niet met proefdiervrije alternatieven getest kunnen worden. Ook kunnen verschillende parameters van de energie huishouding zoals eetgedrag, activiteit, en gewichten van weefsels uitsluitend verkregen worden uit

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

dieren.

4.2 **Vermindering**

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

Ter vermindering van het aantal dieren, zullen de volgende overwegingen bij ieder experiment worden genomen:

- De groepsgrootte benodigd voor het verkrijgen van goed onderbouwde resultaten zal d.m.v. statistische methodes bepaald worden en eerder opgedane ervaring.
- Waar mogelijk worden verschillende metingen van de energie huishouding gecombineerd binnen één experiment. Daarnaast zullen weefsels van alle gebruikte dieren verzameld worden na afloop van het experiment voor verder onderzoek naar bijvoorbeeld eiwit- en genexpressie, relevant voor het beantwoorden van de gestelde onderzoeksvragen.
- Voor het project als geheel geldt dat een gefaseerde strategie aangehouden wordt, waarbij eerst onderzocht wordt of er veranderingen in de energie huishouding in een diermodel aanwezig zijn, en of deze sekse-specifieke zijn, voordat verdere ingrepen plaats zullen vinden. Het aantal benodigde dieren is daarom een maximale schatting.
- In dit project worden zowel mannelijke als vrouwelijke muizen onderzocht, waardoor het fokoverschot beperkt zal zijn.

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.

De muis vertoont qua orgaanstructuur en genetische opbouw grote overeenkomsten met de mens. Daarnaast zijn in muizen veel genetische technieken mogelijk, waardoor specifieke hormonale systemen veranderd kunnen worden. Gedurende de afgelopen decennia is veel ervaring opgedaan met het onderzoek in muizen, waardoor veel vergelijkingsmateriaal, verschillende muizenstammen en modellen beschikbaar zijn, en we kunnen voortbouwen op eerdere expertise.

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

Al het onderzoek in dit project zal door gekwalificeerd personeel worden uitgevoerd in een gespecialiseerde proefdierfaciliteit. Daarnaast zal ervaren personeel zorgdragen voor de controle van het welzijn van de dieren. Er zijn protocollen aanwezig waarin procedures voor het hanteren van dieren, alsmede richtlijnen voor narcose en pijnstilling, zijn vastgelegd. Verder worden humane eindpunt criteria toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5-10-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

