



Niet-technische samenvatting 20197765-2

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van de eiwitfactoren C/EBP-alfa en C/EBP-bèta in stofwisseling en veroudering
1.2 Looptijd van het project	20 juni 2019 – 30 mei 2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Metabolisme, overgewicht, kanker, gezond ouder worden

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)	Verschillende studies hebben aangetoond dat het verminderen van de calorie-inname, ook bekend als "calorierestrictie", positieve gezondheidseffecten heeft en leidt tot een langer leven. Wij zijn geïnteresseerd in een "voedingssensor" die zich in de cellen in het lichaam bevindt, genaamd mTORC1. Onderdrukken van mTORC1 leidt tot gezonde effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten van calorierestrictie. mTORC1 is echter betrokken bij vele biologische processen. Farmacologische interventies die gericht zijn op deze sensor, kunnen daarom leiden tot veel bijwerkingen. Om deze reden zijn wij gaan zoeken naar factoren die beïnvloed worden door mTORC1, maar vermoedelijk minder gevoelig zijn
---	---

voor bijwerkingen. Wij vonden twee eiwitten, C/EBP-alfa en C/EBP-bèta, die door mTORC1 worden aangestuurd. Beide zijn betrokken bij de regulatie van de stofwisseling.

Een door ons ontwikkelde muismodel waarin C/EBP-bèta genetisch is veranderd, heeft een gezond – op caloriereductie lijkend - metabolisme, krijgt minder kanker en wordt ook ouder. Om de vraag te beantwoorden of C/EBP-bèta een sturende factor voor de ontwikkelingen van ouderdomsziekten is willen we nu gebruik maken van een muismodel waarin C/EBP-bèta op een andere manier genetisch is veranderd. Ook willen we een muismodel met genetische veranderd C/EBP-alfa onderzoeken om te bepalen of C/EBP-alfa ook een rol in de ontwikkeling van ouderdomsziekten speelt. Met deze muismodellen zullen wij onderzoek doen naar ontwikkeling in lichaamsgewicht, vetverdeling, stofwisseling, hormonale huishouding en reacties op een caloriearm of calorierijke dieet. Daarnaast zullen we analyseren hoe de veranderde C/EBP-alfa en C/EBP-bèta in deze muismodellen de kankerincidentie en beweging/fitness tijdens veroudering beïnvloeden en hoe mogelijke veranderingen in de stamcelbiologie hieraan bijdragen.

Verder willen wij muizen met werkstoffen behandelen die in celcultuur experimenten hebben laten zien dat ze de C/EBP-bèta expressie op de zelfde manier veranderen als wij het in het gezonde en langlevende muismodel hebben gevonden. Daarmee willen wij onderzoeken of deze stoffen de C/EBP-bèta expressie ook in het levende organisme kunnen veranderen en daardoor in de toekomst als potentiële medicijn tegen ouderdomsziekten kunnen worden getest.

Een belangrijke vraag bij de gebruik van muismodellen is of de resultaten overdraagbaar zijn op andere gewervelde diersoorten en de mens. Om een overdraagbaarheid van de gezonde effecten van de genetische verandering van C/EBP-bèta (en C/EBP-alfa) op een ander gewervelde diersoort te testen willen wij ook een kortlevende killivis (*Notobranchius furzeri*) met een genetisch veranderde C/EBP- bèta en C/EBP-alfa gebruiken. Met deze vismodellen willen wij analyseren of een veranderde C/EBP-bèta expressie ook in de vis de veroudering kan vertragen en daardoor eventueel het leven van de vissen kan verlengen en of dat met C/EBP-alfa ook zo is. Deze studie met vissen omvat het testen van zwem fitness, de barrière functie van de darm, vet ophoping in de lichaam, vin regeneratie en het bepalen van de levensduur. Met deze vis experimenten willen wij verder uitzoeken of de killivis *Notobranchius furzeri* een goed alternatief is voor C/EBP gerelateerde ouderdomsonderzoek met muizen.

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

Wij hopen inzicht te verkrijgen hoe C/EBP-alfa en C/EBP-bèta bijdragen aan veroudering en gerelateerde ziekten met het uiteindelijke doel te onderzoeken of C/EBP-alfa en C/EBP-bèta gebruikt kunnen worden als farmacologisch doelwit.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek wordt gebruikt gemaakt van muismodellen en vismodellen die genetisch zijn aangepast. In het totaal komen we uit op maximaal 6640 muizen en 7368 vissen. Daarnaast willen wij maximaal 180 muis embryo's (leeftijd: 13.5 dagen na fertilisatie) gebruiken.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het

De dieren zullen verschillende behandelingen ondergaan (injecties, vasten, bloedafname, vin knippen) waardoor de dieren stress kunnen ervaren. Voor sommige experimenten is het noodzakelijk dat dieren alleen komen te zitten

welzijn van de proefdieren?	wat ook stress kan opleveren. Tijdens verouderingsexperimenten kunnen dieren tumoren ontwikkelen en andere verouderingsziekten.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Effecten kunnen verschillen van licht (47% van de muizen en 24% van de vissen) tot matig (53% van de muizen en 76% van de vissen) ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood voor het uitnemen van organen en de aansluitende analyse daarvan.

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.	Proefdiervrije alternatieven kunnen niet gebruikt worden voor onze experimenten omdat we geïnteresseerd zijn in algeheel lichaamsmetabolisme en de ontwikkeling van kanker. Bij deze processen zijn verschillende organen betrokken. Daarom hebben we een compleet functionerend lichaam nodig.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om de totale hoeveelheid muizen zo klein mogelijk te houden gebruiken we in verschillende onderzoeken dezelfde muizen. Helaas is dat met de vissen niet mogelijk omdat de experimentele uitvoering van de verschillende analyses effecten op andere resultaten kan hebben. Sommige experimenten met muizen en vissen worden alleen uitgevoerd nadat in voorafgaande experimenten een duidelijk effect is gemeten.
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.	C/EBP-alfa en C/EBP-bèta komen alleen voor in gewervelde diersoorten. Het metabolisme van de muis is een goede representatie van het menselijke metabolisme. De killivis <i>Notobranchius furzeri</i> is een gewervelde diersoort met dezelfde regulatie van C/EBP-alfa en C/EBP-bèta als muizen of mensen. Echter, de killivis heeft een veel kortere levensduur dan de muis. Daarom is deze vis erg geschikt voor onderzoek naar de functie van C/EBP-alfa en C/EBP-bèta in de regulatie van ouderdom en levensduur.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Het welzijn en de gezondheid van de dieren worden dagelijks geobserveerd. Door het bijhouden van een welzijnsdagboek zullen wij afwijkend gedrag en gezondheidsproblemen op tijd opmerken. Indien nodig kunnen we geschikte maatregelen nemen bijvoorbeeld behandeling van muizen met zalf voor veroudering-gerelateerde huidirritaties of het stoppen van het experiment en het doden van het dier in verband met andere negatieve gevolgen zoals veroudering gerelateerde tumorontwikkeling.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15-10-2021

Beoordeling achteraf

NEE

Andere opmerkingen

NEE