



## Niet-technische samenvatting 20186924

**1 Algemene gegevens**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project    | Rol van lichaamseigen waterstofsulfidesystemen tijdens natuurlijke en door ziekte versnelde renale en vasculaire veroudering |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Veroudering; nierziekte; vasculaire ziekte; metabool syndroom; waterstofsulfide  |

**2 Categorie van het project**

|  |   |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek  |
|  | <input checked="" 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                             |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <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>Veroudering leidt tot een verslechtering in vaat- en nierfunctie, waardoor deze processen bijdragen aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten en nierfalen. Stofwisselingsziekten zoals metabool syndroom (een combinatie van overgewicht, hoge bloeddruk, slechte cholesterolwaarden en een verstoorde bloedsuikerspiegel) versnellen deze processen van veroudering.</p> <p>Dit syndroom vormt een zware last voor zowel patiënten als de gezondheidszorg en maatschappij. Door de veroudering van de bevolking en het vaker voorkomen van het metabool syndroom neemt die last verder toe. Maatregelen om functieverlies van vaten en nieren te vertragen zijn slechts tot op zekere hoogte effectief. Een belangrijk deel van de bevolking blijft een hoog risico lopen. Dat vraagt om nieuwe therapieën en</p> |
|---|---|

interventiestrategieën.

Uit onderzoek blijkt dat waterstofsulfide een belangrijke rol speelt bij processen van gezonde veroudering en bescherming van cellen en organen tegen stressfactoren. Dit suggereert dat het op peil houden van de vorming van waterstofsulfide door lichaamseigen systemen een aangrijpingspunt voor therapie zou kunnen zijn.

De doelstelling van dit project is om te onderzoeken of, en zo ja welke en in welke mate, systemen die waterstofsulfide produceren een rol spelen bij de ontwikkeling van functieverlies van vaten en nieren. Dit zowel tijdens natuurlijke als door een metabole ziekte versnelde veroudering. Ook willen we onderzoeken of op waterstofsulfide gebaseerde interventies hiertegen kunnen beschermen.

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

Het project geeft inzicht in de rol van verschillende waterstofsulfide producerende systemen bij ontwikkeling van functieverlies van vaten en nieren tijdens natuurlijke veroudering en versnelde veroudering door metabool syndroom condities.

Het project biedt uitzicht op de ontwikkeling van nieuwe behandelingen door het testen van nieuwe geneesmiddelen en het ontdekken van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen, maximaal 2304

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

De te verwachten negatieve gevolgen zijn stress en een zekere mate van pijn bij toediening van injecties. Alle overige pijnlijke handelingen zullen worden uitgevoerd onder algehele verdoving om bewustzijn en pijnperceptie te onderdrukken.

Dieren met een zekere mate van functieverlies van vaten of nieren kunnen last krijgen van de gevolgen hiervan, zoals een algeheel gevoel van ongemak en ziekte (zich uitend in b.v. vermagering of afwijkend gedrag).

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

De handelingen en modellen van dit onderzoek leveren ongerief op bij de dieren. Het ongerief voor alle experimenten en handelingen wordt ingeschat op matig. Dit zal gelden voor alle dieren. Dit matige ongerief wordt voornamelijk veroorzaakt door solitaire huisvesting ipv groepshuisvesting als dieren onderling agressief gedrag vertonen. Daarnaast is matig ongerief te verwachten van injecties die dagelijks gegeven kunnen worden gedurende een periode van 5 dagen. Pompjes om geneesmiddelen te kunnen toedienen moeten operatief geplaatst worden. Deze handeling kan ook matig ongerief geven. Tenslotte zullen we muizen oud laten worden (tot maximaal 2 jaar). De gevolgen van veroudering kunnen ook matig ongerief geven. Niet al deze handelingen zullen echter tegelijkertijd bij 1 dier worden uitgevoerd. De totale ernst wordt daarom ingeschat op matig.

Omdat onbekend is wat de rol van waterstofsulfide is, bestaat er de kans dat dieren binnen een aantal dagen ernstig ongerief ontwikkelen. Om dit op tijd te herkennen worden dieren dagelijks gemonitord, waarbij specifieke humane eindpunten zijn opgesteld die voorkomen dat zo'n situatie optreedt. Dieren die de criteria voor humane eindpunten bereiken zullen uiteraard direct ge-euthanaseerd worden om ernstig ongerief te voorkomen. Verder kan veroudering leiden tot verslechterde nier- en vaatfunctie. We zullen tijdens

het experiment regelmatig nier- en vaatfunctie controleren om zodoende per dier een beeld te krijgen van de snelheid van veroudering.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden na afloop gedood om de nieren, bloedvaten en andere organen te verzamelen en zo meer aanwijzingen te krijgen over het effect van de behandelingen en therapieën.

## 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.

Er zijn geen vervangende methoden om de complexe ontwikkeling van vaatziekte en nierfunctieverlies tijdens (versnelde) veroudering te bestuderen.

We maken gebruik van muizen waarin de productie van waterstofsulfide in specifieke organen is uitgeschakeld door het uitzetten van bepaalde genen (z.g. knock-out muizen). Daarnaast maken we gebruik van muizen waarin deze genen zijn uit te zetten door het toedienen van een medicijn (tamoxifen). Deze modellen maken het mogelijk om de rol van deze genen betrokken bij lichaamseigen productie van waterstofsulfide binnen (versnelde) veroudering te bestuderen. Deze modellen zijn niet beschikbaar voor andere diersoorten.

### 4.2 **Vermindering**

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

-Er zal gebruik gemaakt worden van zowel mannelijke als vrouwelijke muizen. Hierdoor is ons onderzoek relevanter voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (betere translationele waarde). Voor ons onderzoek hebben we dieren nodig met een combinatie van bepaalde genen. Doordat we zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruiken zullen er minder dieren nodig zijn voor het fokken van de muizen.

-De ontwikkeling van nierfunctieverlies en vaatziekten wordt gedurende het experiment regelmatig gemeten door middel van herhaalde bloedafnames. Op deze manier voorkomen we dat we meer groepen dieren nodig hebben voor verschillende tijdstippen.

-We verwachten dat muizen waarin bepaalde genen uitgezet zijn, sneller nierfunctieverlies en vaatziekten ontwikkelen. Dit gaan we eerst testen in een model van versnelde veroudering. Als deze dieren geen versnelde ontwikkeling van nierfunctieverlies en vaatziekten laten zien, dan gaan we deze genen niet verder onderzoeken in natuurlijke veroudering. Hiermee wordt het aantal experimentele groepen verminderd.

-De mogelijke behandelingen worden eerst getest in een muis waarin we de snelste ontwikkeling verwachten van nierfunctieverlies en vaatziekte. Alleen behandelingen die in dit model succesvol zijn gebleken, zullen in de andere fases van het onderzoek gebruikt worden. Het aantal behandelgroepen zal hierdoor verminderd worden.

-We zullen een aantal muizen fokken waarin het waterstofsulfide producerende gen in een specifiek orgaan uitgezet wordt (o.a. lever, nier en bloedvaten). Het is onbekend of deze dieren inderdaad versnelde ontwikkeling van nierfunctieverlies en vaatziekten zullen laten zien. Pas als dit zo is, zullen we deze dieren ook gaan behandelen. We vermijden hierdoor onnodige behandelgroepen.

#### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

-We hebben ervoor gekozen om de ontwikkeling van nierfunctieverlies en vaatziekten nauwlettend te volgen tijdens het experiment. De start van behandeling en het beëindigen van het experiment worden bepaald door de snelheid waarmee nierfunctieverlies en vaatziekten zich ontwikkelen. Op deze manier kunnen we de behandeling op de optimale tijd starten. Bovendien kunnen we hiermee voorkomen dat het nierfunctieverlies en de vaatziekten te ernstig worden.

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

Alle operaties worden onder volledige verdoving uitgevoerd. Na de operatie wordt pijnstilling gegeven, en zo nodig herhaald. Alle dieren worden nauwkeurig gemonitord en bij verschijnselen die wijzen op ernstig ongerief (vermagering, afwijkend gedrag) worden deze dieren geëuthanaseerd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22-10-2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee