



Niet-technische samenvatting 2016794

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van darmbacteriën bij diabetes en overgewicht
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	darmbacteriën, diabetes, ontsteking, overgewicht

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
<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)	<p>Overall in de wereld worden mensen steeds dikker. Het aantal aan ziektes dat met overgewicht te maken heeft, zoals hart- en vaatziektes en diabetes, neemt hierdoor toe. Deze ziektes beïnvloeden de kwaliteit van leven van patiënten en hebben grote economische consequenties voor de samenleving. Als de huidige trend in gewichtstoename en ontwikkeling van aanverwante ziektes zich voortzet, is de schatting dat in 2050 één op de drie mensen diabetes hebben.</p> <p>De mogelijkheid om overgewicht en diabetes te behandelen, is ondanks de inzet vanuit wetenschap en industrie, nog steeds beperkt</p>
---	--

en lang niet altijd succesvol. Dit geeft aan dat de ontwikkeling van overgewicht en diabetes ingewikkeld is en dat de noodzaak om goede behandelingen te ontwikkelen groot is.

In het afgelopen decennium is duidelijk geworden dat bacteriën in onze darm, waarvan we er ongeveer evenveel hebben als cellen in ons lichaam, een grote invloed hebben op onze gezondheid. Mensen met overgewicht en diabetes hebben een andere bacteriële samenstelling in de darm dan mensen zonder overgewicht. Op basis van de darmflora kan in zekere mate worden voorspeld welke mensen met overgewicht diabetes krijgen. Verder blijkt het ziektebeeld van mensen met diabetes te verbeteren als ze met een zogenoemde 'fecustransplantatie' een gezonde darmflora krijgen van een slanke donor zonder diabetes.

De bacteriële samenstelling hangt sterk samen met de mate van ontsteking in vetweefsel van diabetes patiënten. Ontsteking wordt beschouwd als een van de belangrijkste veroorzakers van deze ziekte en er zijn sterke aanwijzingen dat een veranderde darmflora ontsteking en daarmee diabetes kan veroorzaken. Methodes die zich richten op het aanpassen van de bacterieflora in de darm bieden dus perspectief voor het behandelen van overgewicht en diabetes. Om dit tot een succes te maken, is het van belang te begrijpen hoe darmbacteriën onze gezondheid beïnvloeden.

Op basis van de samenstelling van de darmflora van mensen met of zonder overgewicht kiezen we bacteriën die specifiek aan- of afwezig zijn in beide populaties. Vervolgstudies in muizen zullen bijdragen aan het inzicht in de rol die deze bacteriën spelen in de ontwikkeling van overgewicht en diabetes. We gaan kijken naar het effect van de verschillende soorten darmbacteriën op de doorlaatbaarheid van de darm en naar de rol van het immuunsysteem in de ontwikkeling van diabetes als de samenstelling van de bacteriën in de darm is veranderd.

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

De resultaten van de proeven in dit project zullen in hoge mate bijdragen aan het inzicht in de rol van darmbacteriën in het bevorderen van ontstekingsreacties in het lichaam en daaropvolgende ontwikkeling van diabetes. Ook zullen de resultaten bijdragen aan en mogelijk direct leiden tot een behandeling die relatief snel in mensen toegepast kan worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

De voorgestelde proeven worden uitgevoerd in muizen. Het geschatte aantal muizen is 1796 voor een periode van vijf jaar.

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

Er is een kleine kans dat de muizen minder eten tijdens de studie en diarree ontwikkelen.

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

Licht: 42%
Matig: 58%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de proeven gedood. De weefsels en organen worden in het lab verder onderzocht op veranderingen in bijvoorbeeld eiwit en genexpressie. In combinatie met behaalde resultaten uit de levende muizen geeft dit een volledig beeld van de metabole veranderingen na voorgestelde behandelingen.

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.

Celkweek systemen bieden nog geen goede vervanging voor het bestuderen van ontwikkeling van een ingewikkeld ziektebeeld (zoals overgewicht en type 2 diabetes) in het menselijk lichaam. Om de interactie tussen organen en bacteriën en daaropvolgende ontwikkeling van ziekte goed te kunnen bestuderen, zullen proeven in muizen uitgevoerd worden.

4.2 **Vermindering**

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

Een aantal van de voorgestelde experimenten kan worden uitgevoerd in dezelfde dieren waardoor het onnodig is om extra dieren te gebruiken. Ook worden eerst proeven uitgevoerd waarin wordt bepaald of een behandeling effect heeft. Alleen als de behandeling een effect heeft, wordt overgegaan tot uitvoering van vervolggexperimenten. Berekeningen voorafgaand aan de proeven en ervaring van personen die de proeven uitvoeren, dragen bij aan gebruik van zo weinig mogelijk dieren voor de experimenten.

4.3 **Verfijning**

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

Muizen zijn op dit moment nog steeds het beste *in vivo* model om interactie tussen verschillende organen en met bacteriën in een complex systeem te bestuderen. Hiernaast zijn muizen genetisch modificeerbaar. Een aantal experimenten zal worden uitgevoerd in gevalideerde muismodellen waarin bijvoorbeeld een gen wat betrokken is bij activatie van het immuunsysteem is aan- of uitgeschakeld. Dit biedt de mogelijkheid om te bestuderen wat de rol van dat gen is in de interactie met darmbacteriën en de ontwikkeling van diabetes.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen

Efficiëntie en veiligheid van toe te dienen bacteriën wordt getest in cellen en organoids (mini-organen) voordat wordt overgegaan tot

voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

gebruik in muizen. Alle handelingen worden uitgevoerd door ervaren analisten en onderzoekers wat de kans op onnodige stress tijdens de behandelingen aanzienlijk verkleint en een voorspoedig en vlot verloop van de experimenten vergroot. Waar nodig wordt narcose en/of pijnbestrijding ingezet. Tenzij een procedure vraagt om individuele huisvesting van de muizen zullen de muizen gehuisvest worden in groepen. Ook worden de muizen dagelijks gemonitord waardoor het welzijn van de dieren nauwgezet gevolgd wordt en evt. stress of ziekte snel opgemerkt wordt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

1 maart 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee