



Niet-technische samenvatting 20171185

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Muizen-eilandjes van Langerhans isolatie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Insuline, suikerziekte, eilandjes van Langerhans, muizen, ontsteking

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>Insuline is een stof die er voor zorgt dat glucose kan worden opgenomen uit het bloed. In patiënten met type 2 diabetes (suikerziekte) reageert het lichaam niet goed meer op insuline. Ook is de productie van insuline door de alvleesklier verminderd. Deze twee factoren leiden tot verhoogde concentratie van glucose in het bloed wat erg schadelijke gevolgen heeft voor de gezondheid.</p> <p>Het is nog niet duidelijk hoe het kan dat de alvleesklier van diabetes patiënten minder insuline produceert. Wel is bekend dat de alvleesklier van diabetes patiënten ontstoken is. Uit verschillende studies in mensen en muizen is gebleken dat deze ontsteking inderdaad leidt tot verminderde insuline productie.</p> <p>Factoren die ontsteking in de alvleesklier veroorzaken, zijn niet bekend. Wij denken dat bacteriën in de darm –of de stoffen die deze bacteriën</p>
---	---

produceren- zich naar de alvleesklier kunnen bewegen en daar ontsteking veroorzaken. Deze hypothese wordt ondersteund door onderzoek in vetweefsel. Hieruit bleek dat vetweefsel van diabetes patiënten meer bacterieel DNA bevatte dan vetweefsel van gezonde mensen.

Wij hebben ook bacterieel DNA gevonden in de alvleesklier van mensen met diabetes. We willen onderzoeken of en hoe bacteriën een ontstekingsreactie teweeg brengen, hoe dit de insuline productie beïnvloedt en hoe we dit kunnen voorkomen. Omdat dit in mensen niet mogelijk is, zullen we in dit project Eilandjes van Langerhans isoleren uit de alvleesklier van muizen. Dit zijn groepjes cellen waarin zich, naast de insuline-producerende bètacellen, ook cellen van het immuunsysteem bevinden. Dit laatste is van cruciaal belang om de communicatie tussen immuun cellen en bètacellen te kunnen bestuderen. We zullen de eilandjes in het laboratorium blootstellen aan de bacteriën die we in mensen hebben gevonden. We zullen daarna de mate van ontsteking meten en de gevolgen voor de insuline productie.

Het doel van dit project is te ontrafelen op welke wijze bacteriën of stoffen geproduceerd door bacteriën schade toe kunnen brengen aan de alvleesklier en hierop gerichte therapie te ontwikkelen (bijv. vaccinatie tegen een bepaalde bacterie). Dit ten einde de grote ziektelast die diabetes meebrengt voor patiënten en de maatschappij terug te dringen.

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

Het aantal mensen met type 2 diabetes is de afgelopen tien jaar enorm gestegen. Dit aantal stijgt nog steeds: voorspeld wordt dat in 2035 ongeveer 600 miljoen mensen op de wereld aan deze ziekte lijden. Diabetes leidt tot schade aan zowel de kleine als grote bloedvaten. Schade aan kleine vaten veroorzaakt oogproblemen, nierziektes en kan leiden tot amputatie van de voeten/benen. Schade aan grote bloedvaten leidt tot verhoogd risico op een hartaanval en is de voornaamste reden voor de verminderde levensverwachting van patiënten met diabetes.

Een van de drijvende krachten achter de huidige diabetes epidemie is overgewicht. Mensen met overgewicht verliezen hun gevoeligheid voor het hormoon insuline. De belangrijkste reden voor het ontstaan van te hoge bloedsuikers en het progressieve karakter van type 2 diabetes is echter de verminderde werking van de insuline-producerende bètacellen van de alvleesklier.

Het is de afgelopen tien jaar duidelijk geworden dat er een relatie is tussen de bacteriën in onze darm en onze gezondheid. Patiënten met overgewicht en diabetes hebben een andere, schadelijkere samenstelling van de darmbacteriën dan gezonde mensen. Verder is gebleken dat een ongunstige samenstelling van bacteriën in de darm de suikerstofwisseling kan beïnvloeden, bijv. door het teweeg brengen van ontstekingsreacties in het lichaam.

We gebruiken Eilandjes van Langerhans als modelsysteem om te onderzoeken hoe een ontsteking veroorzaakt door bacteriën de insuline productie vermindert. Resultaten zullen belangrijk inzicht verschaffen in hoe bacteriën bètaceel functie en insuline productie verminderen. Deze kennis is cruciaal om strategieën te ontwikkelen die schadelijke processen in de alvleesklier kunnen voorkomen of verminderen.

Dit is een belangrijke stap in de ontwikkeling van behandelmethodes die zich richten op bacteriën die verminderde functie van de alvleesklier veroorzaken. Deze behandelmethodes zullen in de toekomst verval van bètaceel functie in mensen met overgewicht voorkomen of het verloop van de ziekte in patiënten die al diabetes hebben stabiliseren.

3.3 Welke diersoorten en

Muizen. Het geschatte aantal is 940.

geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Geen. De muizen worden geofferd onder isofluraan anesthesie en voelen geen pijn van de procedure
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht (100%)
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood voor de isolatie van de eilandjes.

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Om te kunnen onderzoeken hoe ontstekingsreacties de functie van de bètacellen aantasten, is het van belang dat de bètacellen zich bevinden in hun natuurlijke omgeving: in de Eilandjes van Langerhans. Hierin bevinden zich ook de immuuncellen die de ontstekingsreactie teweeg brengen. Om deze reden kunnen bètacel-cellijnen niet helpen met het beantwoorden van onze onderzoeksvraag.</p> <p>We zullen waar mogelijk gebruik maken van humane eilandjes van Langerhans maar het is vooralsnog niet mogelijk om voldoende humane eilandjes te verkrijgen om onze proeven te doen.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>We hebben ruim ervaring met de isolatie van eilandjes. Hierdoor is de opbrengst hoog wat leidt tot vermindering van het benodigde aantal muizen. We maken gebruik van Go en No-go criteria: als een behandeling met een bacterie geen effect heeft op de insuline productie, zullen er geen muizen meer gedood worden voor de isolatie van eilandjes.</p>
<p>4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Eilandjes van Langerhans geïsoleerd uit muizen zijn het meest gevalideerde modelsysteem om bètacel functie te onderzoeken. Hiernaast zijn muizen genetisch modificeerbaar. Een aantal experimenten zal worden uitgevoerd in muizen waarin bijvoorbeeld een gen wat betrokken is bij de activatie van het immuunsysteem is 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.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De muizen worden niet blootgesteld aan de bacteriën: dit zal alleen gebeuren met de geïsoleerde eilandjes in het lab. Muizen worden gedood onder algehele anesthesie. Muizen worden in groepen gehuisvest en het welzijn van de muizen wordt dagelijks gecontroleerd. Eventuele stress of ziekte wordt zo snel waargenomen.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 september 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee