



## Niet-technische samenvatting 20186645

### 1 Algemene gegevens

|                              |  |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project    | Het normaliseren van de functie van microglia en neuronen in de hypothalamus om de insulinegevoeligheid te verbeteren. |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hypothalamus, microglia, insuline, zenuwcel, diabetes  |

### 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) | Het percentage van de bevolking dat lijdt aan overgewicht, vetzucht en diabetes type 2 (het metabool syndroom) neemt wereldwijd alarmerende vormen dit ondanks onderwijskundige, politieke en wetenschappelijke inspanningen om het tij te keren. In pre-klinische studies zijn meerdere, aanvankelijk veelbelovende, medicijnen ontwikkeld tegen het metabool syndroom. Echter geen daarvan heeft uiteindelijk het grote publiek bereikt, voornamelijk door onacceptabele bijwerkingen. Het ontwikkelen van efficiënte en veilige medicijnen wordt bemoeilijkt door het gebrekkige begrip van het ontstaan van de voor diabetes type 2 kenmerkende insulineresistentie. Het project heeft als doel onze fundamenteel wetenschappelijke kennis op dit terrein te vergroten. Het is bekend dat de hersenen, en met name de zenuwcellen gelegen in de hypothalamus, een belangrijke rol spelen in onze energiebalans. De hersenen hebben hun eigen afweercellen: de microgliacellen die belangrijk zijn voor het handhaven van |
|---|--|

|     |  |
|-----|--|
|     | <p>een gezonde omgeving voor de zenuwcellen van het brein. Recent hebben wij laten zien dat een vet- en suikerrijk dieet de stofwisseling van deze microglia-cellen doet veranderen met als gevolg een verstoorde functie van de zenuwcellen in de hypothalamus. In dit project willen we de verstoorde functie van microglia tijdens insulineresistentie normaliseren en nagaan of hierdoor de zenuwcellen in de hypothalamus worden beschermd en er een gunstig effect is op de insulineresistentie.</p>   |
| 3.2 | <p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>De resultaten van dit onderzoek zullen bijdragen tot een beter begrip van de functie van de hersenspecifieke immuuncellen (microglia) en hun interactie met zenuwcellen bij het in stand houden van een gezonde regulatie van de energiebalans. De hoop is dat deze kennis op termijn resulteert in nieuwe en betere medicijnen voor overgewicht en type 2 diabetes.</p> <p>Idealiter wordt de op medicatie gebaseerde therapie toegepast in combinatie met andere interventies, zoals voeding en lichaamsbeweging, om type 2 diabetes patiënten te helpen hun insulinegevoeligheid te verbeteren.</p> |
| 3.3 | <p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>3015 volwassen ratten.</p>  |
| 3.4 | <p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Volwassen ratten ondergaan een chirurgische ingreep voor het plaatsen van hersencanules en/of katheters in een bloedvat. Ze krijgen een aantal injecties via de canules en er worden bloedmonsters genomen via de katheters. De helft van de volwassen ratten krijgen een dieet met veel vet en veel suiker om insulineresistentie te induceren.</p>   |
| 3.5 | <p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Het cumulatieve ongerief wordt geschat op mild tot matig. Acht procent van de ratten zullen licht ongerief ondervinden van een door dieet veroorzaakte obesitas, 92% van de ratten ondervindt kortstondig matig ongerief als gevolg van de chirurgische ingreep onder verdoving.</p>   |
| 3.6 | <p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Alle dieren zullen na afloop van de experimenten, onder verdoving worden gedood en verschillende weefsels worden gebruikt in het kader van het onderzoek.</p>  |

## 4 Drie V's

|     |   |
|-----|---|
| 4.1 | <p><b>Vervanging</b><br/>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p> <p>Ons onderzoek gebeurt in nauwe samenwerking met artsen (endocrinologen) die onderzoek doen naar metabole ziekten in de mens. Sommige onderdelen van het onderzoek worden ook in gezonde vrijwilligers en patiënten gedaan, bijv. blootstelling aan hoog vet – hoog suiker diëten gecombineerd met spier en/of vetbiopten en hersenscans. Echter de mogelijkheden voor invasief onderzoek bij mensen zijn beperkt waar het betreft biopten van andere weefsels en de mogelijkheden voor het meten van veranderingen in hersenactiviteit in de hypothalamus. Vooralsnog kunnen veel van deze ingrepen en metingen alleen worden uitgevoerd bij proefdieren.</p> |
| 4.2 | <p><b>Vermindering</b><br/>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p> <p>Dankzij statistisch onderbouwde studies, een gefaseerde uitvoering van de experimenten en eerder opgebouwde ervaring is het mogelijk wetenschappelijk conclusie te trekken op basis van het minimaal benodigd aantal proefdieren en een zo laag mogelijk ongerief. De benodigde aantallen dieren zijn mede gebaseerd op een grondige kennis van en ervaring met de</p>  |

gebruikte methodes.

#### 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 experimenten worden uitgevoerd met ratten omdat onze kennis van het metabolisme, de regulatie ervan en de kennis van de hersenen van ratten erg groot is. Verder hebben we veel ervaring met het werken met de beschreven procedures.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en deskundige onderzoekers en dierverzorgers. Dieren worden voor de eigenlijke experimenten regelmatig gehanteerd om ze te laten wennen en hun welzijn wordt dagelijks gecontroleerd. Er zijn duidelijke criteria geformuleerd voor het toepassen van humane eindpunten.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 december 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee