



# Niet-technische samenvatting 2016575-5

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Diabetes-gerelateerde vervetting van bloedvaten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bloedvaten, overgewicht, Diabetes type 2, skeletspierfunctie, medicijn

## 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)	Eén op de 3 Nederlanders krijgt type 2 diabetes, en 1 op de 2 mensen heeft een voorstadium ervan, pre-diabetes. Deze aandoeningen gaan gepaard met hart- en vaatziekten en uitval van organen zoals spieren, nieren en het hart. De exacte oorzaken van type 2 diabetes zijn niet bekend en de oorzaken van de vaatcomplicaties ook niet. Hierdoor bestaat er momenteel nog geen effectieve behandeling voor de complicaties van type 2 diabetes. We weten ondertussen wel dat vet zich ophoopt rond de bloedvaten en zo vaatfunctie kan beïnvloeden. Dit 'vaatvet' is bij slanke mensen in staat om de bloedvaten wijder te maken, daardoor stroomt het bloed goed door de vaten. Bij mensen met vetzucht veranderen de eigenschappen van dit vet en verstoort dit vet de normale werking van bloedvaten: de bloedvaten worden nauwer als ze worden
---	--

blootgesteld aan het 'suikerhormoon' insuline. Dit bloedvatdefect is een probleem voor patiënten met diabetes en hart- en vaatziekten. Vernauwing van de bloedvaten zorgt ervoor dat er minder zuurstof en voedingsstoffen naar de hart- en skeletspieren gaan waardoor spierfunctie afneemt. Bovendien verstoort het vaatdefect de spierdoorbloeding (perfusie) en daarmee de opname van suikers en zuurstof in het hele lichaam.

Dit project heeft als doel meer inzicht te krijgen in de relaties tussen verstoringen in suikeropname en vaatfunctie. Dit inzicht kan gebruikt worden om type 2 diabetes te voorkomen en het welzijn van patiënten met type 2 diabetes te verbeteren door het voorkomen van vaatcomplicaties. Dit onderwerp zal op twee manieren onderzocht worden: (1) door genetische uitschakeling van potentiële aangrijpingspunten (sleutelmoleculen) en (2) door farmacologische remming van deze sleutelmoleculen, ofwel testen van een nieuw medicijn.

Om te onderzoeken of afwijkingen in de kleine bloedvaten bijdragen aan verstoorde suikeropname, zal de dichtheid van deze bloedvaten in het hart worden verlaagd door een eiwit (Notch) in deze kleine bloedvaten uit te schakelen. Dat doen we in volwassen muizen, om de verlaging van vaatchtheid die bij diabetes- en hartpatiënten wordt waargenomen zo goed mogelijk na te bootsen in het diermodel.

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

Ons doel is om nieuwe aangrijpingspunten te vinden om vaat functioneren te verbeteren. Daarnaast testen we een nieuw medicijn om bloedvatfunctie te verbeteren wanneer er veel vet aanwezig is. Met de verworven inzichten hopen we een stap dichterbij effectievere toekomstige behandelingen van diabetes complicaties te komen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zijn 336 muizen nodig voor de onderzoeken.

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

~~Bij de genetische uitschakeling van potentiële aangrijpingspunten verwachten we dat een deel van de muizen matig ongerief ervaart door het toepassen van radiotherapie om het eigen beenmerg te verwijderen. Vervolgens wordt met een injectie (dit kan pijn geven) beenmerg teruggegeven.~~

Wanneer we met behulp van een medicijn (farmacologische stof) een aangrijpingspunt uitschakelen kan dit tot pijn leiden door het gebruik van injecties voor het toedienen.

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

In 38% van de muizen is er licht ongerief en in 62% is er sprake van matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen worden op humane wijze gedood waarna er zoveel mogelijk weefsel wordt opgeslagen voor verdere analyses: hart- en skeletspieren, bloedvaten, lymfeklieren en vet.



## 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.

De onderliggende mechanismen (pathofysiologie) van afgenomen vaat- en spierfunctie vormen een complex proces waarin de interacties tussen diverse cellen en orgaansystemen in het lichaam een rol spelen. Deze interacties maken het noodzakelijk om de pathofysiologie in het intacte dier te onderzoeken. Een voorbeeld hiervan is de interactie tussen ontstekingscellen en vetcellen in de vaatwand en het spierweefsel eromheen. Helaas is het op dit moment onmogelijk deze interactie met gekweekte cellen na te bootsen, omdat er teveel verschillende soorten cellen in het intacte weefsel bevinden.

### 4.2 **Vermindering**

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

Om het juiste aantal proefdieren per groep te bepalen zal gebruik worden gemaakt van statistische analyses. Zo wordt een onnodig hoog aantal dieren per groep voorkomen. Daarnaast hebben we geïnvesteerd in goede apparatuur met een hoge meetnauwkeurigheid, zodat een zo laag mogelijk aantal dieren nodig is om verschillen tussen condities op te pikken. Ook hebben we extra apparatuur aangeschaft, zodat we meerdere vaten onderzoeken van hetzelfde dier - daar waar we voorheen meerdere dieren voor nodig hadden. Verder is er een duidelijke strategie uitgezet waarin de volgorde van de experimenten staat beschreven. Dit om onnodige experimenten te voorkomen. Tenslotte gebruiken we zoveel mogelijk proefdieren als hun eigen controle, waardoor extra controledieren niet meer nodig zijn.

### 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.

We hebben gekozen voor de muis. Deze keuze is gemaakt omdat er diverse typen muizen beschikbaar zijn die zich lenen voor het bestuderen van complexe fysiologische processen die ten grondslag liggen aan de verminderde vaat- en spierfunctie in relatie tot een toegenomen hoeveelheid vaatvet. Tot op heden is de muis het enige kleine zoogdier waarin genetische manipulatie adequaat kan worden uitgevoerd (knockout muizen). Omdat wij tot slot al veel ervaring hebben met muismodellen zal dit leiden tot minder variatie en volstaan kleinere groepen.

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

Tijdens deze studie wordt er alles aan gedaan om het mogelijke ongerief voor de muizen tot een minimum te beperken. De muizen zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden. Als er pijn verwacht of waargenomen wordt, wordt dit bestreden met pijnstillers. Daarnaast worden er humane eindpunten toegepast. Doding vindt plaats onder volledige anesthesie, wat het ervaren ongerief licht maakt.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31 oktober 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Betreft een wijziging