



Niet-technische samenvatting 20187086

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe risicofactoren voor diabetescomplicaties
1.2 Looptijd van het project	5 jaar (max toegestane periode)
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Diabetes, Methylglyoxaal, Diabetes complicaties, vasculaire dysfunctie, leververvetting

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)	<p>De wereldwijde toename van zowel type 2 diabetes als type 1 diabetes is gigantisch, en het aantal mensen met diabetes zal in de nabije toekomst wereldwijd een half miljard bedragen. Deze toename is niet specifiek voor Nederland of de westerse wereld, het is een wereldwijde epidemie. Diabetespatiënten moeten zelf dagelijks hun insulinespiegel reguleren (m.b.v. injecties of tabletten). De ziekte kan leiden tot hart- en vaatziekten, nierfalen (nefropathie) en is een van de voornaamste oorzaken van blindheid (retinopathie) en amputaties (door neuropathie en vaatlijden). Doordat diabetes een impact heeft op de bloedvaten, is het ook een risicofactor voor verminderde cognitie (zowel depressie als vergeetachtigheid). Tot slot zijn er bij mensen met diabetes ook belangrijke complicaties die het functioneren van de lever beïnvloeden.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Type 1 diabetes leidt tot hoge bloedsuikers (hyperglykemie) door een ontstekingsreactie die leidt tot vernietiging van de cellen die insuline produceren. Type 2 diabetes wordt gekenmerkt door verminderde werkzaamheid van insuline, waardoor de bloedsuiker oploopt. Hoewel de ontstaanswijze van type 1 en type 2 diabetes duidelijk anders is, zijn beide aandoeningen geassocieerd met dezelfde complicaties. De verhoging van suiker in het bloed is dus een belangrijke oorzaak voor het ontwikkelen van complicaties. De wijze waarop dit gebeurt is echter nog altijd onbekend. Een mogelijke verklaring is dat verhoogde suikers in het bloed leiden tot complicaties door de vorming van giftige stoffen uit deze suiker, zogeheten dicarbonyls. De vorming van deze giftige dicarbonyls kan leiden tot ontsteking, beschadiging van de bloedvaten en het verminderd functioneren van allerlei organen.

Ons belangrijkste doel is het onderzoeken van hoe complicaties van diabetes ontstaan als gevolg van verhoogde suikers in het bloed.

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

De International Diabetes Federation waarschuwt al jaren voor de onvoorstelbare impact van diabetes wereldwijd, niet alleen in de westerse wereld (waar deze reeds zeer zichtbaar is), maar ook in China en India waar diabetes waarschijnlijk catastrofale gevolgen kan hebben in de nabije toekomst. Gezien de verschillen tussen deze populaties zijn leefstijlmodificaties en leefstijladviezen absoluut onvoldoende om de wereldwijde toename in diabetes en de complicaties als gevolg van diabetes te stoppen. De gemene deler in het ontwikkelen van diabetes complicaties lijkt vaatdysfunctie en chronische ontsteking te zijn door verhoogde bloedsuikers. Helaas zijn de huidige behandelopties nog duidelijk onvoldoende en nemen diabetescomplicaties nog altijd toe. Een beter inzicht in de onderliggende processen waardoor diabetes en complicaties ontstaan, en het evalueren van nieuwe behandelingen bij proefdieren is dus essentieel om de gevolgen van de wereldwijde diabetes epidemie een halt toe te roepen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis, in totaal maximaal 2570 dieren over een periode van 5 jaar

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

De dieren ondervinden vooral ongerief in de vorm van gewichtsverlies voor de type 1 modellen en gewichtstoename voor de type 2 modellen. Muizen waarbij schommelingen van bloedsuiker onderzocht worden, worden geïnjecteerd met glucose of methylglyoxaal en zullen ongerief ondervinden van deze injecties. De vaatdysfunctie en diabetescomplicaties leiden niet tot waarneembare symptomen of ongerief voor de dieren.

Bij de experimenten waarbij beenmergtransplantaties plaatsvinden, kan het zijn dat er sommige dieren stralingsziekte krijgen indien de injectie met donorcellen misgaat. Die dieren worden binnen de 6-10 dagen ziek met de dood tot gevolg. Vandaar dat in deze tijdsperiode de dieren nauwlettend worden gecontroleerd. Als dieren symptomen van stralingsziekte vertonen dan zullen ze geëuthanaseerd worden. Door de ervaring die we hebben met deze procedure verwachten we echter dat dit slechts in zeer beperkte mate zal voorkomen.

De muizen die invasieve procedures ondergaan, zoals het chirurgisch veroorzaken van een hartaanval, zullen pijn hebben na de ingreep en hiervoor voldoende pijnstilling krijgen volgens protocol.

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Het ingeschatte maximale ongerief varieert van gering tot ernstig, afhankelijk van ingezette proeven: 23% gering ongerief, 70% matig ongerief, 7% ernstig ongerief. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden conform de richtlijnen geëuthanaseerd waarna hun inwendige organen worden onderzocht op aantasting en ontsteking door glucose of afgeleide metabolieten. |

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>Het wordt in toenemende mate duidelijk dat het ontstaan van diabetescomplicaties een zeer complex proces is waarbij vooral de interactie tussen verschillende celtypes en orgaansystemen belangrijk is. Dit is niet na te bootsen in cellen of in een organel systeem. Een concreet voorbeeld hiervan is het systeem dat bloeddruk reguleert. Deze regeling gebeurt vanuit de nier en heeft een effect op de bloedvaten in het hele lichaam. Deze verhoogde bloeddruk is verantwoordelijk voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en beschadiging van het netvlies in het oog door diabetes. Dit complexe samenspel tussen organen en processen kunnen we alleen onderzoeken in een levend organisme, in dit geval de muis.</p> |
| <p>4.2 Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p> | <p>Waar mogelijk zullen we opeenvolgende niet-invasieve metingen te doen bij hetzelfde proefdier. Hierdoor zijn minder (controle) dieren noodzakelijk. Omdat we in dit project een welomschreven proces onderzoeken dat aan de grondslag ligt van verschillende complicaties van diabetes, zullen de resultaten van deelexperimenten ook informatie verschaffen of vervolg experimenten al dan niet nodig zijn. Bovendien zullen de resultaten een beter beeld geven van de te verwachten effecten en variatie binnen de proeven, waardoor minder dieren nodig zullen zijn bij vervolgexperimenten binnen dit project. Een groot deel van de proeven zal ook worden aangevuld met celkweekexperimenten met cellijnen en cellen afkomstig van mensen.</p> |
| <p>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.</p> | <p>In dit project zullen we een proces onderzoeken waarvan we al weten dat het bij mensen van belang is. Zoals aangegeven, zullen de resultaten behaald binnen dit project ook leiden tot een verdere verfijning voor vervolgdelen van het project. Parallel onderzoek in mensen zal er tot slot toe leiden dat we enkel mechanismen onderzoeken in proefdieren die ook van klinisch belang zijn.</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 proefdieren worden nauwlettend geobserveerd en de bevindingen worden geregistreerd in een welzijnslogboek. Muizen die operaties ondergaan, zullen door zeer ervaren personen geopereerd worden en volgens vast protocol pijnstilling krijgen. De non-invasieve en invasieve functionele metingen zullen onder narcose plaatsvinden met indien van toepassing post-procedurele monitoring voor pijn en ongerief. Voor de muizen die type 1 en type 2 diabetes</p> |

ontwikkelen, zullen additioneel wekelijks bloedglucose en gewichtsmonitoring krijgen om de ernst en progressie van diabetes in de gaten te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

26 juli 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee