



Niet-technische samenvatting 20199044

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Helpen hormonen bij de behandeling van suikerziekte en cystic fibrosis (oude naam: taaislijmziekte)?

(De rol van guanylines in ziekten met een verstoorde intestinale zout- en waterbalans en metabool syndroom) |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Cystic fibrosis, diabetes mellitus, metabool syndroom, obesitas |

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 | Helpen hormonen bij de behandeling van suikerziekte en cystic fibrosis (oude naam: taaislijmziekte)? |
|--|--|

maatschappelijke
belang)

Dit project onderzoekt de rol van de guanyline hormonen in de spijsvertering, de vochtbalans in de darm, de eetlust, het lichaamsgewicht en de bloedsuikerspiegel.

Een verstoorde regulatie van het zout- en watertransport in het maag-darmkanaal speelt een rol bij het ontstaan van een groot aantal ziekten die vaak voorkomen, zoals diarree (o.a. rotavirus, cholera), ontsteking van de darm (o.a. ziekte van Crohn), prikkelbare darmsyndroom en (chronische) darmverstopping.

Tot deze groep behoort ook de erfelijke ziekte cystic fibrosis. In deze ziekte leidt uitdroging van de slijmvliezen in de luchtwegen en het maag-darmkanaal tot infectie van die luchtwegen, verminderde opname van voedingsstoffen, buikklachten (pijn, verstopping), leverziekte en diabetes (suikerziekte). De ondervoeding verzwakt de afweer tegen ziektekiemen, wat het risico van levensbedreigende luchtweginfecties verder verhoogd. Vice versa, dragen zulke infecties bij aan de ondervoeding, doordat ze de energiebehoefte van het lichaam verhogen.

Ook obesitas (ernstig overgewicht) en diabetes type 2 (ouderdomsdiabetes), ziekten die ontstaan als gevolg van een ongezond eet- en bewegingspatroon (vaak samengevat onder de noemer *metabool syndroom*), komen vaak voor.

Uit eerder onderzoek blijkt dat een aantal van deze ziekten vaak samengaan met een tekort aan guanylines. Deze hormonen sturen het zout- en watertransport in de darm en ze zijn ook betrokken bij de wijze waarop het lichaam voedingsstoffen verwerkt. We vermoeden daarom dat deze tekorten bijdragen aan het ontstaan van bepaalde ziekteverschijnselen, zoals de uitdroging van de slijmvliezen in cystic fibrosis en de verstoorde regulatie van de bloedsuikerspiegel in patiënten met diabetes type 2. Mogelijk kunnen we door dit tekort aan te vullen de behandeling van patiënten verbeteren. Daarom willen we de werking van deze hormonen verder onderzoeken.

De vragen die we met dit onderzoek willen beantwoorden zijn:

1. Kunnen guanylines bepaalde negatieve effecten van het metabole syndroom voorkomen?

2. Kunnen guanylines de ernst van cystic fibrosis-gerelateerde symptomen verminderen?

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

Uit het antwoord op onze vragen kan worden opgemaakt of de guanylines werkzaam zijn in diermodellen van het metabool syndroom en/of cystic fibrosis. Mocht dat zo zijn, dan vormt dit een basis voor verder preklinisch onderzoek naar de toepassing van guanyline-achtige stoffen voor de behandeling van patiënten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd worden in totaal 227 muizen gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>Het ongerief bestaat voor 207 dieren uit korte periodes van matige pijn of angst. Dit ongerief kan ontstaan door solitaire huisvesting en door het vasthouden van dieren voor bloedafname en het toedienen van stoffen. De toegediende stoffen zijn eerder gebruikt in dierproeven en hebben geen ongunstige gevolgen voor het welzijn.</p> <p>De volgende handelingen worden uitgevoerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solitaire huisvesting (2x 48h; 207 dieren) - Toediening doxycycline in drinkwater (207 dieren) <p>Deze handelingen worden soms gecombineerd met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloedafnames (2x <10% van het circulerend bloedvolume; 111 dieren) - Toediening voedsel via sonde in de maag (2x 111 dieren; 1x 96 dieren) - Toediening stoffen via injectie ($\leq 3x$ per dier; 48 dieren) - Toediening antibiotica of een algenextract via drinkwater (48 dieren) <p>Verder ondervinden 20 dieren licht ongerief door toediening doxycycline in drinkwater.</p> <p>Het genetisch defect In het cystic fibrosis muismodel kan leiden tot verstopping van de darm. Ter preventie wordt polyethyleenglycol toegevoegd aan het drinkwater voor dieren in deze proef (96). Dit middel reduceert het risico tot <2%. Het heeft bovendien geen ongunstige gevolgen voor de levensverwachting of de ontwikkeling (lichaamsgewicht) van normale dieren.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De verwachte ernst is matig in 91% (207 dieren) en licht in 9% (20 dieren) van de dierproeven
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van het experiment worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde weefsels voor wetenschappelijke analyses in het kader van dit project te verkrijgen.

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.	<p>Het onderzoek voorafgaande aan dit project is voor een belangrijk deel gebaseerd op alternatieve in vitro methoden, in het bijzonder de toepassing van darmcel-culturen (organoiden) waarin de werkzaamheid van de guanylines reeds is getest.</p> <p>De gebruikte diermodellen dienen voor het beantwoorden van die vraagstellingen waarbij de wisselwerking tussen processen in diverse</p>
--	--

celtypen, weefsels en organen van belang is, en die vanwege deze complexiteit niet kunnen worden beantwoord in een cel- of weefselmodel.

4.2 Vermindering

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

Voorafgaand aan een studieplan, wordt de benodigde groepsgrootte statistisch en op basis van bestaande literatuur, waarin soortgelijke metingen worden uitgevoerd, geschat. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (dezelfde genetische achtergrond, vrij van ziekteverwekkers) wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. Bepaalde onderdelen van het project worden alleen uitgevoerd als uit het resultaat van voorgaande onderdelen blijkt dat dit zinvol is.

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.

Muis, omdat deze soort reeds eerder met succes is gebruikt voor de bestudering van de hormonale regulatie van het metabolisme en cystic fibrosis. Qua methodologie maakt deze studie dan ook gebruik van informatie uit eerdere studies, gebaseerd op deze soort. Dit vermindert het risico van onverwachte problemen tijdens de uitvoering en verhoogt de kans dat het onderzoek zijn doel bereikt.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundige personen en alle voorgestelde biotechnische handelingen en behandelingen zijn eerder gebruikt voor biomedisch onderzoek in muizen. Op basis hiervan worden er geen nadelige, langdurende effecten verwacht op het dierenwelzijn.

Het genetisch defect In het cystic fibrosis muismodel kan leiden tot verstopping van de darm, met name in de periode dat de jonge dieren vast voedsel gaan consumeren. Dit ongerief wordt effectief verminderd door toediening van polyethyleenglycol aan het drinkwater, wat een licht laxerende werking heeft. Gedurende de proef wordt het welzijn van de dieren gevolgd door registratie van het lichaamsgewicht, de voedselinname en het gedrag van de dieren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11-05-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

