

1 Algemene gegevens

| | | |
|-----|--------------------------|---|
| 1.1 | Titel van het project | Het effect van voeding (vezels en synbiotica) op Diabetes type 1 ontwikkeling |
| 1.2 | Looptijd van het project | 1-7-2020-1-7-2025 |
| 1.3 | Trefwoorden (maximaal 5) | Diabetes type 1, SCFA, AhR, probiotica, voeding |

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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) | Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte die nog niet genezen kan worden en voor vroegtijdige sterfte zorgt. Een belangrijke factor in de oorzaak van de ziekte is voeding in relatie tot de bacteriën in de darm en de metaboliëten die zij produceren; iets wat al vanaf de zwangerschap effect kan hebben op de nakomelingen van zwangere vrouwen door middel van genetische inprenten. Ons streven is om de start van diabetes type 1 te voorkomen of vertragen door middel van een dieet tijdens de zwangerschap of de vroege kinderjaren. Wij gaan daartoe in muizen onderzoeken wat het effect is van verschillende diëten tijdens de zwangerschap, het zogen, en na het zogen op de ontwikkeling van diabetes type 1 in de nakomelingen. Ook gaan wij kijken naar de invloed van deze diëten op de verschillende soorten bacteriën (en hun metaboliëten) in de darm en op genetisch inprenten. |
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Wij verwachten een nieuwe dieet-gebaseerde therapie te ontwikkelen om de start van diabetes type 1 te kunnen voorkomen of vertragen. Wij hopen dat de resultaten van dit onderzoek kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een dieet dat getest kan gaan worden in zwangere vrouwen/jonge kinderen. Wij verwachten een beter beeld te krijgen van de effecten van de verschillende diëten op de ontwikkeling van diabetes type 1, zowel in relatie met de verschillende bacteriën en hun metaboliëten in de darm als met mogelijke erfelijke veranderingen (genetisch inprenten) die plaatsvinden. Deze kennis kan mogelijk ook gebruikt worden voor andere auto-immuun ziektes. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor deze experimenten zullen wij muizen gebruiken. Een speciaal type muis, namelijk de NOD muis, welke spontaan diabetes ontwikkelt zonder zwaarlijvig te worden. Dit type dier hebben wij nodig om onze vragenstellingen te kunnen beantwoorden aangezien wij naar de ontwikkeling van diabetes type 1 kijken. Wij schatten in totaal 2314 dieren nodig te hebben, |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | In deze proeven zullen de muizen diabetes gaan ontwikkelen. Wij verwachten dat onze experimentele diëten ervoor zullen zorgen dat type 1 diabetes wordt voorkomen of vertraagd in onze muizen. Zodra de muizen diabetes beginnen te ontwikkelen zullen zij uit de proef gehaald worden waardoor zij zo min mogelijk last hebben van de effecten van diabetes. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Wij verwachten matig cumulatief ongerief voor 73% van de dieren. Deze dieren zullen allemaal meerdere staartsnedes krijgen gedurende langere tijd om het bloedglucoseniveau twee maal per week te testen. Zo kunnen wij de diabetesontwikkeling goed monitoren. Daarnaast krijgen een aantal dieren orale gavage. Wij verwachten gering cumulatief ongerief voor de overige 27% van de dieren. Deze dieren zullen namelijk ruim voor de ontwikkeling van diabetes gedood worden om de benodigde weefsels te verzamelen. Zij zullen dus niet meerdere staartsnedes krijgen om het bloedglucoseniveau te testen. |

| | |
|--|--|
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood na afloop van de proef omdat wij hier weefsels uit nodig hebben voor analyse. De dieren die diabetes ontwikkelen worden gedood op het moment dat ze verhoogde glucoseniveaus in hun bloed laten zien, wat duidt op de ontwikkeling van diabetes. |
|--|--|

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. | In dit project zijn wij op zoek naar het effect van de verschillende diëten bij moeders op het genetisch inprenten bij hun nageslacht, en het effect op het genetisch inprenten van verschillende diëten net na het spenen mbt de ontwikkeling van type 1 diabetes. Dit effect is mede afhankelijk van de microbiota en de interactie van metaboliëten geproduceerd door deze microbiota op het immuun systeem van de moeder. Wij hebben een <i>in vitro</i> studie gedaan die aantoonde dat de metaboliëten van de darmbacteriën een effect hebben op het genetisch inprenten in bloed cellen. Aangezien wij het effect willen onderzoeken van verschillende diëten op genetisch inprenten en op de darm microbiota tijdens en net na de zwangerschap op de nakomelingen, willen wij deze studie gaan uitvoeren. Het effect van voeding op genetisch inprenten en de darm microbiota kan namelijk niet <i>in vitro</i> worden onderzocht door de complexe fysiologische interactie in het dierlijk lichaam. Genetisch inprenten is ook niet <i>in vitro</i> na te bootsen. Daarom hebben wij muizen van deze specifieke stam (diabetes ontwikkelende muizen) nodig om onze experimentele vragen te kunnen beantwoorden. |
| 4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Wij berekenen met statistiek het optimale aantal dieren, zodat wij met een dierproef een betrouwbaar resultaat kunnen behalen maar toch zo min mogelijk dieren hoeven te gebruiken. Een eerste experiment zal worden uitgevoerd met aantallen vermeld in vergelijkbare gepubliceerde studies. Aan de hand van de resultaten van deze studie zullen wij de juiste aantallen berekenen voor mogelijke vervolg experimenten. Wij hebben verschillende go/no go momenten ingebouwd waar wij nauwkeurig analyseren of vervolgstudies nodig zijn, en die het juiste antwoord zullen geven op onze vragen. |
| 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 muis is het meest beschreven en gebruikte dier om te kijken naar het effect van dieet op het genetisch inprenten in het nageslacht. Daarnaast is er geen andere diersoort waarin een model van diabetes bestaat wat zo gevalideerd is. Om onze vraag naar het effect van voeding op de ontwikkeling van diabetes te onderzoeken, hebben wij deze diersoort nodig. Zodra de dieren tekenen van diabetes of andere onverwacht hoger ongerief vertonen zullen de dieren uit de proef gehaald worden. Wij huisvesten de dieren in groepsverband en er zal kooiverrijking aanwezig zijn. |

| | |
|--|---|
| <p>4.4 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 experimenten zullen alleen worden uitgevoerd door bekwame onderzoekers en medewerkers van het dieren lab. Er zal zeer regelmatig observatie zijn van het welzijn van de dieren en waar nodig zullen wij tijdens handelingen verdoving gebruiken. **Wanneer de dieren diabetes hebben ontwikkeld of ander onverwacht hoger ongerief vertonen zullen de dieren uit de proef worden gehaald.**</p> |
|--|---|

5 In te vullen door de CCD

| | |
|----------------------|-----------------|
| Publicatie datum | 5 november 2020 |
| Beoordeling achteraf | Nee |
| Andere opmerkingen | Nee |