



Niet-technische samenvatting 202011544

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van darmbacterieen in de ontwikkeling van nierschade bij patiënten met diabetes mellitus
1.2 Looptijd van het project	1-1-2021 tot 1-1-2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Diabetes, darmflora, etniciteit, nierziekten

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)	Het aantal patiënten met nierschade ten gevolge van suikerziekte (diabetes mellitus) neemt sterk toe. Diabetes mellitus is een belangrijke risicofactor voor chronische nierschade. Uit recent onderzoek is gebleken dat het risico op nierschade bij diabetes patiënten erg verschilt tussen patiënten met een verschillende etnische achtergrond. De hypothese van ons onderzoek is dat de samenstelling van bacteriën in de darm, die onder andere wordt beïnvloed door het dieet, een belangrijke factor is die verantwoordelijk is voor deze etnische verschillen in risico op diabetische nierschade. De darmflora is het geheel aan bacteriën dat aanwezig is in darm en een grote rol speelt bij het verteren van het eten, daarnaast scheiden de bacteriën zelf ook allerlei stoffes uit die een gunstig effect hebben op de gezondheid van de persoon. Inmiddels is een aantal stoffen bekend dat uitgescheiden
---	---

wordt door de darmflora, opgenomen wordt door de darmwand en vervolgens de functie van verschillende organen beïnvloedt.

In dit project onderzoeken we de mechanismen waarmee de darmflora van verschillende etnische groepen de progressie van diabetische nierziekten kan beïnvloeden. We maken hiervoor gebruik van een muizenmodel voor diabetische nierschade. We geven de muizen darm bacteriën die zijn verkregen van mensen die behoren tot verschillende etnische groepen. Daarnaast willen onderzoeken welke van deze stofjes uit de darmflora verantwoordelijk zijn voor de achteruitgang van de nierfunctie. Verder willen we onderzoeken of door verandering van dieet de productie van dergelijke stoffen te verminderen is, en of dit kan leiden tot behoud van de nierfunctie. Dit zou mogelijkheid bieden bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus.

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

In dit project verwachten we dat de inzichten die we krijgen mogelijk aanleiding kunnen geven tot herstel van de nierfunctie of in elk geval tot vertraging van het ziekte proces.

De gegevens die door de dierstudie gegenereerd gaan worden, helpen om een 'meer patiënt gerichte behandeling' en controle op te starten en hopelijk in de toekomst ook een nog specifiekere behandeling te ontwikkelen voor patiënten met verschillende etnische achtergronden.

Wetenschappelijk is het onderzoek van belang om meer inzicht krijgen in de ziekteverloop van diabetische nierschade.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor de experimenten gebruiken we maximaal 818 muizen.

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

Alle muizen hebben een genetische vorm van vetzucht en diabetes wat tot matig ongerief zal leiden. Alle muizen zullen tijdelijk in een metabole kooi worden geplaatst en bloed zal worden afgenomen. Aan het eind van het experiment worden ze gedood. De nierfunctie wordt ook gemeten met behulp van een kleine probe die tijdelijk op een flank van de muis geplaatst wordt. Verder zullen de meeste muizen antibiotica toegediend krijgen om de eigen darmflora te beïnvloeden. Een deel van de muizen krijgt een ontlasting-transplantatie waarbij gebruik gemaakt wordt van humane ontlasting. De muizen krijgen hierbij een extract van humane ontlasting toegediend in de maag.

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

Van de bovenstaande handelingen ondervinden alle muizen een combinatie van handelingen die leiden tot matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop worden de dieren gedood voor het verzamelen van organen voor analyse.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije

Het is niet mogelijk omdat:

(i) Type 2 diabetes een ziekteproces is in het gehele lichaam.

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

(ii) Het is onmogelijk om het gehele effect van ontlasting transplantatie en de stofjes die de darmflora uitscheiden te testen op alleen cellen.

4.2 **Vermindering**

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

In eerste instantie zal het muizenmodel voor diabetische nierschade worden geoptimaliseerd. Met het gebruik van L-NAME, een stof die leidt tot vernauwing van de bloedvaten, kan het ziekteproces worden versneld, zonder extra ongerief voor het dier, zodat de experimentele duur verminderd wordt. Door ons te concentreren op de darmflora van de grootste ethnische groepen in Nederland, hebben we het aantal groepen in de experimenten kunnen beperken.

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.

In het kader van diabetische proefdier modellen is er niet 1 dat optimaal is om type 2 diabetes te bestuderen. Voor dit onderzoek gebruiken we muizen die diabetes mellitus ontwikkelen vanwege vetzucht. Dit model wordt gecombineerd met het toedienen van L-NAME om nierziekte te veroorzaken. In onze optiek is dit het beste model omdat dit het ziekteproces van diabetische nierschade zo goed mogelijk nabootst.

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

Tijdens onaangename of pijnlijke handelingen zoals de ontlasting transplantatie zal anesthesie worden gegeven om het ongerief voor de dieren zo laag mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 juni 2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee