



BHG&\$% &* + `

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkelen van een eilandjesbron ten behoeve van transplantatie van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans voor behandeling van diabetes
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Immunoislatie, Diabetes Mellitus, immunologie, eilandjes van Langerhans

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
	<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)

Mensen die lijden aan suikerziekte worden nu behandeld met insuline-injecties. Deze insuline-injecties kunnen niet voorkomen dat er schommelingen in de bloedsuikerspiegels ontstaan die bijdragen aan de ontwikkeling van ernstige bijverschijnselen zoals blindheid en nierfalen. De complicaties kunnen voorkomen worden door de bloedsuikerspiegel van minuut tot minuut te regelen door het transplanteren van de eilandjes van Langerhans. De eilandjes van Langerhans zijn cellen in de alvleesklier die insuline produceren.

Om afstoting te voorkomen is het tot nu toe bij transplantatie nodig om het afweersysteem te onderdrukken. Op lange termijn zorgt dit voor ernstige infecties en kanker. Transplantatie met onderdrukking van het afweersysteem zal daarom nooit een alternatief zijn voor insulinetherapie.

Door eilandjes van Langerhans te verpakken in semi-doorlaatbare kapsels kan afstoting van eilandjes worden voorkomen zonder dat onderdrukking van het afweersysteem nodig is. Om die reden is wereldwijd veel belangstelling voor deze techniek. De toepasbaarheid is reeds aangetoond in dieren en mensen en er zijn steeds meer aanwijzingen dat dit in de toekomst een realistische benadering is om suikerziekte te behandelen.

Er zijn echter veel meer mensen met suikerziekte dan dat er donoren zijn. Om die reden moet er een alternatieve bron voor donoreilandjes van mensen gevonden worden. In dit project zullen wij voorlopercellen afkomstig uit varkens en mensen eerst kweken om ze in de richting van insuline producerende cellen te laten rijpen.

Deze gerijpte cellen zijn nog geen echte insuline producerende cellen en moeten in dieren worden getransplanteerd om verder uit te rijpen tot een echte insuline producerende cel. Er zullen samen met andere onderzoeksgroepen verschillende protocollen getest worden om de cellen te kweken. Vervolgens worden ze getransplanteerd om te onderzoeken hoe goed ze uitrijpen en uitgroeien tot eilandjes van Langerhans. De bedoeling is dat zo een alternatieve bron voor menselijke eilandjes van Langerhans wordt gevonden.

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

Het project zal inzicht bieden in fundamentele wetenschappelijk aspecten van rijping van voorlopercellen (humaan en varken) tot insuline producerende cellen.

Het onderzoek naar deze fundamentele aspecten zal gepubliceerd worden in dienst van verbetering van functie van ingekapselde eilandjes van Langerhans voor de behandeling van diabetes.

Het maatschappelijk belang ligt in een betere behandeling van diabetes. Insuline-injecties kunnen niet voorkomen dat de glucosespiegels schommelen. Hierdoor kan een zogenaamde hypoglykemie (een tekort aan glucose in het bloed) ontstaan die tot coma kan leiden, of hyperglykemie (een overmaat van glucose in het bloed) waardoor bloedvaten kunnen worden beschadigd. Op lange termijn kunnen nieren uitvallen, hart- en vaatziekten optreden en aandoeningen aan zenuwbanen en ogen ontstaan. Door frequente hypoglykemie raken meer en meer patiënten arbeidsongeschikt. Naast de dreiging van complicaties heeft diabetes - door de noodzaak tot een aangepast leven - een enorme impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Ook drukt de behandeling van diabetes zeer zwaar op de kosten van de gezondheidszorg. Onderzoek naar mogelijke genezing van diabetes dient daarom een groot maatschappelijk belang.

3.3 Welke diersoorten en

Muis (740)

geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voor de ontvangende dieren is het geschatte ongerief matig door de combinatie van metingen. Dieren zullen na de operatie behandeld worden met pijnstillers.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Inductie diabetes: matig Bloedafname: gering Implantatie en verwijdering insuline implantaat: matig Transplantatie: matig Glucose tolerantie test: gering
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood na afloop van het experiment. Een deel van de organen wordt gebruikt voor histologisch onderzoek en studie van genexpressie

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.	We hebben voorafgaande aan deze aanvraag zeer veel in vitro experimenten (d.w.z. in weefsel buiten het lichaam) gedaan, naar werkzaamheid van (combinaties van groeifactoren) om het aantal testomstandigheden te beperken.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal	Vermindering wordt bewerkstelligd door een strategische aanpak. De experimenten worden in een bepaalde volgorde gedaan zodat we met een minimum aantal dieren de vragen kunnen beantwoorden. Als uit een eerste fase van het onderzoek blijkt dat de verschillen robuust genoeg zijn om te publiceren, hoeven vervolgfases niet uitgevoerd te worden. Het bovengenoemde aantal is een absolute bovengrens. Na elk experiment zullen we evalueren en indien nodig de proef bijstellen om gebruik van dieren te reduceren. Statistische berekeningen (power analyse) worden uitgevoerd om het aantal dieren zo klein mogelijk te

[

dieren wordt gebruikt.

houden.

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.

Verfijning wordt bewerkstelligd door na operatie pijnstilling te geven. Verfijning zal ook tijdens de experimenten worden toegepast. Om de belasting voor de dieren terug te brengen zullen we onze protocollen onmiddellijk aanpassen als blijkt dat we onze doelstellingen kunnen bereiken met een kleiner aantal metingen. De muizen zullen zoveel mogelijk gezamenlijk gehuisvest worden en er zal kooiverrijking worden toegepast.

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

De kans op pijn of lijden is tot een minimum beperkt. De muizen worden vooraf handtam gemaakt. Dit maakt dat de dieren minder angst ervaren tijdens de handelingen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 november 2015

Beoordeling achteraf

