



Niet-technische samenvatting 2015168

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Verbetering van de overleving van geëncapsuleerde eilandjes van Langerhans ten behoeve van behandeling van diabetes
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Immunoislatie, Diabetes Mellitus, immunologie, biomaterialen, eilandjes van Langerhans

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. | Fundamenteel onderzoek
- | Translationeel of toegepast onderzoek
- | Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.* | 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

| | |
|--|---|
| <p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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, maar tegelijkertijd werd duidelijk dat een aantal zaken verbeterd moet worden. De transplantaten functioneren namelijk hooguit enkele weken tot maanden.</p> <p>Zaken die verbeterd moeten worden, zijn (1) het leven van de eilandjes in de kapsels moet worden verbeterd, (2) de reactie van het lichaam op de transplantatie moet beter worden gemanaged en (3) de oppervlakken van de kapsels moeten beter worden vervaardigd.</p> |
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | <p>Het project gaat inzicht bieden in de volgende fundamentele wetenschappelijk aspecten:</p> <ul style="list-style-type: none">• het belang van zogenaamde ECM-componenten (ECM staat voor extracellulaire matrix moleculen) voor de functie en overleving van eilandjes,• de interactie van oppervlakken van biomaterialen met het omliggende weefsel in de gastheer – fundamentele kennis voor het onderzoek naar biomaterialen,• nieuwe polymeren waarmee de oppervlakken beter en eenvoudiger van een coating kunnen worden voorzien, <p>Het onderzoek naar deze fundamentele aspecten zal gepubliceerd worden in dienst van verbetering van functie en verlenging van overleving van ingekapselde eilandjes van Langerhans voor de behandeling van diabetes.</p> <p>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</p> |

[

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 geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis (2512)

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

De meeste dieren (ongeveer 90%) worden gebruikt als donor. Daar geldt de ongeriefcode terminaal voor. 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?

Isolatie van alvleesklier: terminaal
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

We hebben voorafgaande aan deze aanvraag zeer veel *in vitro* experimenten (d.w.z. in weefsel buiten het lichaam) gedaan, bijv. om het aantal geschikte ECM-componenten, farmaca en polymeren te beperken.

niet gebruikt kunnen worden.

4.2 **Vermindering**

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

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. Het gebruik van bioluminescente eilandjes vermindert het aantal momenten waarop het noodzakelijk is om dieren te doden. Statistische berekeningen (power analyse) worden uitgevoerd om het aantal dieren zo klein mogelijk te 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 of minder frequente IVIS-metingen (In Vivo Imaging System). 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. Angst bij donoren wordt zoveel mogelijk beperkt door de dieren in groepen te huisvesten en bij het offeren niet in de ruimte te plaatsen waar de isolaties van de alveesklier plaatsvinden. De ontvangers worden vooraf handtam gemaakt. Dit maakt dat de dieren minder angst ervaren tijdens de handelingen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 september 2015

[

Beoordeling achteraf
