Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171084

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van stresshormonen in metabole ziekten
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Metabole ziekten, Sekshormonen, Stresshormonen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- [X] Fundamenteel onderzoek
- [X] Translationeel of toegepast onderzoek
- [ ] Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- [ ] Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- [ ] 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)

De moderne levensstijl is voor velen een oorzaak van langdurige stress, en het is bekend dat veranderingen in de hoeveelheden stresshormoon kan leiden tot metabole ziekten zoals diabetes, hartziekten en leververvetting.

Om deze reden is het van groot belang te onderzoeken hoe deze stress-gerelateerde ziekten precies veroorzaakt worden, en of dit aangrijppunten biedt voor het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. Een voornaamste onderzoeksvraag in ons onderzoek is dan ook: hoe veroorzaken de stresshormonen metabole ziekten? Omdat de effecten van hormonen veel verschillen tussen mannen en vrouwen is een andere belangrijke onderzoeksvraag is: hoe beïnvloeden stresshormonen en sekshormonen

elkaar? Om dit te onderzoeken bestuderen we blootstelling aan verschillende patronen van stresshormonen en sekshormonen in relevante metabole contexten. Ook willen we de effectiviteit van nieuwe medicijnen testen die deze hormoonsystemen beïnvloeden, met het uiteindelijke doel om een effectievere behandeling te ontwikkelen voor metabole ziekten.

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

Het wetenschappelijke belang is het vergaren van meer inzicht in de vraag: hoe beïnvloeden de stresshormonen verschillende metabole processen? Hoewel er redelijk wat bekend is over de effecten van stresshormonen op specifieke cellen en weefsels, is er weinig inzicht in wat de rol is van stresshormonen in metabole ziekten. De receptoren voor stresshormonen zijn bekend, maar de functie van deze receptoren is sterk afhankelijk van het celtype/weefsel en van eiwitten die de receptorfunctie beïnvloeden. Onze experimentele opzet naar verwachting meer inzicht geven over deze ingewikkelde interacties.

Het maatschappelijke belang ligt in het vooruitzicht dat de bevindingen uit de beoogde experimenten bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelmogelijkheden voor metabole ziekten. Bij mensen met de ziekte van Cushing, gekenmerkt door overmatige productie van stresshormoon en nadelige metabole effecten die hiermee gepaard gaan, zouden dergelijke nieuwe behandelmogelijkheden veel kunnen bijdragen. Daarnaast is het waarschijnlijk dat bij veel grotere groepen mensen stresshormonen bijdragen aan de ontwikkeling van metabole ziekten. Maar hoewel dus bekend is dat stresshormonen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van metabole ziekten is het niet duidelijk waarom bepaalde groepen mensen een grotere kans hebben tot het ontwikkelen van metabole ziekten dan anderen, b.v. verschillen tussen mannen en vrouwen. Tot nu toe lijken medicijnen die ingrijpen op de stresshormoon signalering veelbelovend. Recent onderzoek laat bijvoorbeeld zien dat het verstoren van de stressreceptor functie gunstige effecten heeft en daardoor leververvetting in muizen vermindert. Dit wordt momenteel verder ontwikkeld in klinische studies in mensen. De voordelen voor de maatschappij zijn allemaal gerelateerd aan verbeterde (metabole) gezondheid en verminderde economische lasten die geassocieerd zijn met metabole ziekten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

In het totaal zullen maximaal 875 muizen worden gebruikt over een periode van 5 jaar

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

Er zullen tijdens experimenten handelingen verricht worden en dit kan van invloed zijn op het welzijn van de dieren. In een gedeelte van de experimenten zullen medicijnen toegediend worden, en dit kan een kleine invloed hebben op het welzijn van de dieren, hoewel in de meeste gevallen het medicijn wordt toegediend door toevoeging aan het voedsel (non-invasief). Tijdens experimenten kan bloed afgenomen worden via de straatvene, en dit kan mild ongemak veroorzaken. De dieren kunnen voor 6 uur gevast worden tijdens de

		inactieve periode, en dit kan zeer mild ongemak veroorzaken. In een gedeelte van de experimenten ondergaan de dieren een korte operatie (onder narcose), en het herstel van deze operatie kan mild tot matig ongemak veroorzaken.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	48% van de dieren licht, 52% van de dieren matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van een experiment worden muizen op een humane manier gedood. Het doden is noodzakelijk om de aard van de effecten te begrijpen en om extra inzicht te vergaren door middel van gedetailleerde analyse van de metabole organen.

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.	De effecten van hormonen hebben invloed op de activiteiten van verschillende weefsels, en ook de stress reactie zelf is afhankelijk verschillende organen, namelijk de hypothalamus (in de hersenen), de hypofyse en de bijnier. Stresshormonen hebben effect op verschillende metabole organen die ook nog eens elkaar beïnvloeden, en om deze reden is het van essentieel belang om dit in een intact organisme te bestuderen. Hoewel we wel de directe effecten van stresshormonen in relevante celcultuur modellen hebben bestudeerd, is het niet mogelijk om de interacties tussen verschillende organen na te bootsen in deze celcultuur modellen. Wel zijn er experimenten uitgevoerd in cel modellen om het aantal mogelijke aantal hypotheses te verminderen, waardoor alleen de meest veelbelovende hypotheses in dieren worden getest.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Geschikte experimentele opzet en statistische analyse is toegepast om het optimale aantal dieren te gebruiken. Data uit vorige pilot experimenten zijn gebruikt om juiste power analyse uit te voeren. Sommige experimenten in de aanvraag zullen alleen uitgevoerd worden als eerdere experimenten succesvol uitgevoerd zijn en aanleiding geven tot verder onderzoek. Om deze reden is het goed mogelijk dat het uiteindelijke aantal benodigde dieren lager is dan beschreven in deze aanvraag.
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.	Dieren zullen in sociale groepen worden gehouden, tenzij dit anders aangegeven is, en zullen beschikking hebben tot genoeg nestmateriaal. Wij trachten met de huidige experimentele procedures de pijn te minimaliseren en het welzijn van de dieren te verhogen, bijvoorbeeld door gebruik te maken van snelle niet-invasieve manieren om de lichaamssamenstelling te meten. Ook worden muizen in een bekende omgeving gehouden, om stress te minimaliseren. Dit vergroot ook de betrouwbaarheid van de verkregen experimentele resultaten. Anesthesie wordt gebruikt voor operaties, en pijnstilling wordt na de operaties gegeven. Muizen worden opgeofferd als

	humane eindpunten worden bereikt voor het einde van de studie.
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 dierleed, pijn en angst zijn in dit project minimaal. Pijnstilling wordt gebruikt tijdens en na operaties. Dieren worden regelmatig gevolgd (dagelijks door dierverzorgers). Er worden niet-invasieve methoden gebruikt om ongerief te minimaliseren. Bijwerkingen op het milieu worden niet geanticipeerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	27 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee