



Niet-technische samenvatting 20172765

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Een nieuwe behandeling voor ouderdomssuikerziekte (Diabetes mellitus type 2) |
- 1.2 Looptijd van het project | 24 maanden |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Suikerziekte, ouderdom, behandeling, muismodel |

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
- ☐ 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)
- Ouderdomssuikerziekte (Diabetes mellitus type 2, DM2) is een zeer veel voorkomende ziekte met wereldwijd ongeveer 200 miljoen patiënten. De ziekte heeft vele gevolgen voor de patiënt (zoals oogproblemen, nierproblemen, hart- en vaatziekten) en is wel te behandelen maar vooralsnog niet te genezen. Bij deze ziekte zijn er afwijkingen in verschillende organen, met name in de productie en werking van het eiwit insuline. In de alvleesklier wordt een neerslag gevormd van het eiwit IAPP (islet amyloid polypeptide). Dit eiwitneerslag tast de insuline-producerende cellen in de alvleesklier aan, wat leidt tot een tekort aan insuline en daardoor verhoging van de hoeveelheid glucose (suiker) in het bloed ("suikerziekte"). Door onderzoekers in Duitsland is een stof (Compound X) ontwikkeld die de vorming en schadelijke effecten van dergelijke eiwitneerslagen remt en de ziekteverschijnselen vermindert. Dit is o.a. aangetoond in muismodellen voor andere ziektes met eiwitneerslagen, zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.

In het huidige project willen we de werking van Compound X onderzoeken in ons muismodel voor DM2. Dit is een muis die het menselijke IAPP (humaan IAPP = hIAPP) eiwit produceert en daardoor die schadelijke eiwitneerslagen in zijn alvleesklier vormt. Om deze muizen DM2 te laten ontwikkelen worden ze gekruist met een muizenstam die erfelijke aanleg heeft voor overgewicht (de Obese muis); ongeveer 75% van de mensen met DM2 heeft overgewicht. Deze ingekruiste muis wordt aangeduid als hIAPP/ObOb. Door dit overgewicht krijgen die muizen dan nog meer eiwitneerslagen van het hIAPP in hun alvleesklier en hoge suikergehaltes in hun bloed (suikerziekte). In een eerste experiment hebben we al gezien dat toediening van Compound X vanaf heel jonge leeftijd, het ontstaan van DM2 in hIAPP/ObOb muizen kan voorkomen! Nu willen we gaan onderzoeken of Compound X ook DM2 kan "genezen", door die compound pas toe te dienen op een leeftijd waarbij die muizen reeds DM2 hebben ontwikkeld.

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

DM2 is een wereldwijde epidemie die nauw samenhangt met overgewicht. Het aantal patiënten is de afgelopen tientallen jaren dan ook sterk toegenomen en naar verwachting zijn dit er in 2030 ongeveer 300 miljoen.

Compound X heeft bewezen, gunstige werkingen bij ziektes veroorzaakt door eiwitneerslagen en het eerste experiment met ons muismodel voor DM2 liet ook een geweldig positief effect zien. Door Compound X zou DM2 niet, of pas op latere leeftijd ontwikkelen. Misschien kan Compound X DM2 zelfs genezen (dat is de vraag die we in het huidige project willen beantwoorden). Omdat DM2 een chronische ziekte is met vele en ernstige gevolgen voor de patiënten, zou een betere behandeling van DM2 van groot medisch, sociaal, maatschappelijk en economisch belang zijn.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit experiment gebruiken we 58 hIAPP/ObOb muizen, 48 mannetjes voor het feitelijke experiment en 10 vrouwtjes om vooraf nog wat noodzakelijke testen uit te voeren. Van de 48 muizen in het experiment krijgen 16 muizen voer zonder compound (controle voor de behandeling), 16 muizen voer met een lage dosis van Compound X en 16 muizen voer met een hogere dosis van Compound X.

Om deze hIAPP/ObOb muizen te verkrijgen worden hIAPP/Ob x hIAPP/Ob paringen uitgevoerd. Van de nakomelingen zijn 1/8 deel hIAPP/ObOb mannetjes. Mannetjes produceren meer eiwitneerslagen dan vrouwtjes en zijn daarom geschikter voor dit experiment.

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

We gebruiken voor dit experiment transgene muizen die het menselijke IAPP eiwit produceren en tevens overgewicht hebben (hIAPP/ObOb). Hierdoor ontwikkelen ze DM2, drinken en plassen ze veel en daarom worden hun kooitjes vaker verschoond. Als ze heel dik zijn kunnen ze omvallen en dan soms niet meer rechtop komen. Vanaf een bepaalde leeftijd worden ze daarom 2x daags gecontroleerd. De ouderdieren (hIAPP/Ob) hebben geen overgewicht of DM2.

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

Vanwege het overgewicht en de suikerziekte wordt het ongerief voor de hIAPP/ObOb muizen ingeschat als matig-ernstig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van het experiment (leeftijd 13 – 15 maanden) worden de dieren geëuthanaseerd. Er worden dan organen uitgenomen (waaronder de alvleesklier) voor nader onderzoek. De ouderdieren worden geëuthanaseerd nadat de vrouwtjes 2 (maximaal 3) nesten met jongen hebben gehad.

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.	DM2 is een ingewikkelde ziekte die afwijkingen in verschillende organen betreft (alvleesklier, lever, spieren, vetweefsel, ogen, nieren, hart en bloedvaten). Mede omdat nog niet goed bekend is hoe Compound X de ontwikkeling van DM2 voorkomt, en omdat we in deze studie het "genezende effect" van Compound X willen bestuderen, is een volledig intact en levend dier met DM2 noodzakelijk voor deze studie. Daarna kan eventueel onderzoek gedaan worden naar effecten van Compound X in specifieke organen en/of celtypen. Dergelijk vervolgonderzoek zou (deels) ook kunnen worden uitgevoerd met bijv. cellijnen (in het laboratorium gekweekte cellen), dus zonder levende dieren.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Op grond van voorgaande studies (ook met Compound X) weten we dat 16 muizen per groep een goed/voldoende aantal is om effecten van Compound X op de mate van eiwitneerslagen en op de bloedsuikergehaltes te onderzoeken. Daarom worden voor deze studie ook 16 muizen per groep gebruikt. hIAPP/ObOb muizen zijn niet vruchtbaar, dus om deze muizen te verkrijgen moet een fok met hIAPP/Ob ouders gedaan worden, waarbij ¼ deel van de nakomelingen dan hIAPP/ObOb is. De helft daarvan (dus 1/8 van de nakomelingen) zijn hIAPP/ObOb mannetjes.
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen dierspecies de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Bij de mens is overgewicht de belangrijkste risicofactor voor ontwikkeling van DM2. In voorgaande studies hebben we gezien dat ook in ons humaan IAPP transgeen muismodel, overgewicht leidt tot een verhoging van het bloedsuikergehalte en zelfs tot DM2. Ons muismodel met zowel humaan IAPP (vormt eiwitneerslagen [amyloid] in de alvleesklier) als overgewicht (door inkruising met de Obese muis), is daarom een goed dierspecies voor menselijke DM2. Bovendien hebben we in deze muis al gezien dat "preventieve" behandeling met Compound X het ontstaan van DM2 voorkomt! Dus voor onderzoek naar effecten van Compound X op het "genezen" van DM2, is dit muismodel uitermate geschikt.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Vanwege hun overgewicht kunnen hIAPP/ObOb muizen vanaf een bepaalde leeftijd (ouder dan 8 maanden) soms omvallen wanneer ze op hun achterpoten gaan staan om te eten (uit de ruif) of drinken (uit de drinkfles). Heel soms kunnen ze dan niet meer overeind komen, Vanaf de leeftijd van 6 maanden geven we daarom niet alleen voer in de ruif (rooster bovenop de kooi) maar ook op de bodem van de kooi. Bovendien gebruiken we drinkflessen met een langere tuit/nippel. Door deze twee maatregelen wordt het omvallen van de muizen vrijwel geheel voorkomen. Voor de zekerheid controleren we deze dikke muizen 2xdaags op omvallen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee