



Niet-technische samenvatting 20173464

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De kennis over ontstaan, preventie en behandeling van metabole ziekten in het vroege leven en gevolgen in het latere leven.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Metabole ziekten, programmeren, vroege levensfase, diermodel, inflammatie

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Dit project focust op de stofwisselingen processen die nodig zijn voor het ontwikkelen van gezonde orgaanfunctie in het vroege leven en een rol spelen bij het voorkomen van ziekten in het latere leven. De vroege levensfase speelt een belangrijke rol voor gezondheid in het latere leven omdat sommige biologisch processen al heel vroeg worden ontwikkeld, met name processen die een rol spelen bij stofwisseling en ontsteking. De nadruk ligt hierbij op de interactie tussen darmen, lever en brein. Als men al vroeg in het leven deze processen kan beïnvloeden of programmeren kan het risico op het ontwikkelen van ziekten in het latere leven worden verkleind. Er is echter nog weinig bekend over de optimale programmering in het vroege leven en de onderliggende biologische mechanismen. Er zijn wel aanwijzingen dat bepaalde voedingsstoffen (zoals vetzuren) of medicijnen (zoals antibiotica) al effect kunnen hebben op het lichaamsgewicht in het vroege leven en het risico op obesitas en daaraan gekoppelde stofwisselingsziekten (hart- en vaatziekte, vetlever, diabetes en cognitieve- en gedragsstoornissen) aanzienlijk verhogen. Daarom is het van belang om te begrijpen welke factoren processen al vroeg in het leven cruciaal zijn, en hoe men deze zodanig kan beïnvloeden (programmeren) dmv voedings- of leefstijl-interventies om een
---	---

gunstig lange termijn effect te behalen. Het maatschappelijk belang hiervan is evident: al in de jonge levensjaren wordt voorkomen dat kinderen op grond van bijvoorbeeld overgewicht buiten worden gesloten en het risico op later metabole ziekten wordt verkleind.

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

Er is een grote behoefte aan nieuwe (betaalbare) therapieën die de ontwikkeling van metabole ziekten kunnen voorkomen of verminderen. De opbrengsten van dit project zijn a) kennis en b) interventies om het de stofwisseling () in het vroege leven optimaal in te stellen zodat het risico op toekomstige ziekte daalt. De verwachte opbrengsten zijn:

- Kennis over mechanismen die op vroege leeftijd een rol spelen bij het instellen van de stofwisseling (dwz. grootte van opslagcapaciteit in vetweefsel, snelheid van voedselverwerking door darm en lever, etc.).
- Kennis over (epi)genetische factoren die bepalend zijn/ bijdragen aan het ontwikkelen van metabole ziekten op latere leeftijd.
- Inzicht in mogelijke (relatief goedkope) therapeutische interventies dmv voeding/ levensstijl op vroege leeftijd die effect hebben in het latere leven.
- Vroege meetbare eenheden (biomarkers of andere indicatoren van de medische staat van een patiënt) die de ontwikkeling van lichaamsgewicht en cognitieve functies voorspellen.

De socio-economische impact van zulke vroege-levensfase interventies kunnen erg veel opleveren omdat overgewicht, obesitas en de daaraan gerelateerde ziekten steeds vaker voorkomen, zowel bij kinderen als bij volwassenen (~30% van de Nederlandse bevolking heeft overgewicht; ~22% heeft een vetlever; ~1 mio Nederlanders is diabeet). Het gebruik van voeding en levensstijl interventies is relatief goedkoop tov gangbare therapieën in het latere leven (ziekenhuisopnames, medicijnen, operaties).

De dierstudies die wij uitvoeren, zullen een belangrijke bijdrage leveren aan het beter begrijpen van de mechanismen voor gezonde orgaan functie in het vroege leven en eerste voedings-interventies opleveren. De resultaten van het onderzoek zijn te gebruiken om op maat gemaakte adviezen te geven over welke voedingsmiddelen en medicijnen positieve danwel negatieve effecten hebben op de geestelijke en lichamelijke ontwikkeling van de jonge mens.

Dit doen we door de werking van nieuwe therapieën te testen in transgene diermodellen die veel overeenkomsten vertonen met de stofwisseling van de mens (vergelijkbare ziekteontwikkeling en moleculairbiologische processen). De therapieën die tot goede resultaten in de modellen leiden komen in aanmerking voor verdere ontwikkeling en toepassing in de mens.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Per experiment zullen we gemiddeld 80 muizen gebruiken. Wij verwachten maximaal 2.400 muizen in de komende 5 jaar te zullen gebruiken.

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

De nadelige gevolgen voor de proefdieren zijn gering tot matig. De typen behandeling kunnen worden onderverdeeld in 2 categorieën: 1) Behandeling van muizen tijdens het vroege leven (na spenen tot jong volwassenheid) waarbij het effect van een behandeling op de vroege stofwisseling veranderingen wordt bestudeerd (programmering van stofwisseling en cognitie-/gedragsstoornissen). 2) Behandeling van muizen vanaf een vroege levensfase, waarbij de nadruk op de gezondheidseffecten op lange termijn ligt.

Kortom:

- 1) is gericht op de mechanismen in het vroege leven zelf (groei, orgaanontwikkeling, overgewicht, biochemisch instellen van stofwisselingsprogramma's en cognitie);
- 2) is gericht op de lange termijn consequenties voor de gezondheid en het ontstaan van metabole volksziekten (obesitas, vetlever, aderverkalking, cognitie- en gedragsstoornissen).

De interventies zullen in beide gevallen voornamelijk bestaan uit voedings- of levensstijl interventies, voedingssupplementen (zoals probiotica), of bestanddelen van babyvoeding, of medicijnen waaraan kinderen ook kunnen

worden blootgesteld (zoals antibiotica). De inductie van overgewicht, obesitas en mogelijke stofwisselingsziekten zal tweeweg worden gebracht dmv energierijke diëten zoals een hoog vet dieet of suiker bevattende diëten en drankjes, en zullen in het algemeen tot een ziektebeeld leiden zonder hinder (ongerief). Slechts in enkele gevallen kan er ernstige leverziekte ontstaan wat tot matig ongerief leidt. De handelingen die de dieren verder ondergaan voor monitoring of behandeling met voedingscomponenten, supplementen en medicijnen zijn over het algemeen ook gering qua ongerief en slechts in sommige gevallen matig.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | 75% licht ongerief, 25% matig ongerief |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De muizen worden volgens de ethische richtlijnen gedood waarna de organen uitgenomen worden en verder worden geanalyseerd. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|---|---|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Doordat we de samenhang en het samenspel van meerdere organen (darmen, lever en brein) die een rol spelen in metabolisme willen bestuderen is het helaas nog niet mogelijk om dit in <i>in vitro</i> modellen (kunstmatig kweken van cellen buiten het lichaam) te bestuderen. Ook kan het programmeren van orgaanfuncties in het vroege leven niet <i>in vitro</i> worden gedaan. In tegenstelling tot celweek modellen kunnen bij dieren complexe uitleesparameters zoals cognitieve functie worden bepaald omdat zij beslissingen kunnen nemen op basis van herinnering. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Bij elke nieuwe studie zullen we gebruik maken van gegevens die verkregen zijn uit eerdere proeven en zo kunnen we de optimale groeps grootte berekenen. Het doel is met minimale hoeveelheden dieren tot een betrouwbaar en reproduceerbaar resultaat te komen. Daarnaast bewaren we weefsel en plasma bij -80°C (biobank). Door hergebruik van opgeslagen materiaal kunnen we sommige vraagstellingen zonder dierproef of met slechts een kleinschalige aanvullende proef beantwoorden. |

- | | | |
|-----|--|---|
| 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 van de proef waarborgen we door gebruik te maken van diermodellen waarvan aangetoond is dat ze een zeer goede voorspellende waarde voor de mens hebben. In dit geval wordt gebruik gemaakt van transgene muizen die op vergelijkbare manier overgewicht en metabole complicaties ontwikkelen als de mens. Gegevens uit de muis kunnen we hierdoor beter vertalen naar de mens. Daarnaast maken we gebruik van nieuwe non-invasieve technologieën (dat is meetapparatuur waarmee men van buiten af het lichaam kan bestuderen, bijvoorbeeld door middel van magneetvelden en zogenoemde MRI technologie) en gebruiken we stofwisselingstests die men ook bij kinderen toepast. De snel voortschrijdende ontwikkelingen op gebied van gevoelig meten (dwz meer uitlees parameters in minder sample) en non-invasieve tools worden door ons nauw gevolgd, medeontwikkeld of gevalideerd ivm de onafhankelijke rol van onze organisatie. |
|-----|--|---|

- | | |
|--|--|
| Vermeld welke algemene maatregelen genomen | De dierstudies worden altijd uitgevoerd volgens een vooraf vastgelegd studieprotocol wat vooraf interne experts, in meerdere rondes van discussie met opdrachtgevers en IVD is beoordeeld. De medewerkers die direct met |
|--|--|

worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

de dieren werken zijn uiterst bekwaam en goed getraind. Hierdoor kent de dierstudie een maximale kwaliteit en wordt stress en ongemak voor het dier zo laag mogelijk gehouden. Daarnaast wordt dagelijks de complete gezondheidstoestand van elk dier gecontroleerd en vastgelegd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

7 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee