

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project De effecten van maagzuurremmers op de opname van magnesium in de darm, het darm microbioom en magnesium homeostase
- 1.2 Looptijd van het project 1-1-2018 - 1-1-2022
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Maagzuurremmers, Darm Microbioom, Magnesium, Mineraal Transport, Prebiotica

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ 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

3.1	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Protonpompremmers (PPI's), waaronder omeprazol, zijn de meest potente remmers van maagzuur en worden op grote schaal aan patiënten met maagzuur gerelateerde klachten (reflux, maagzweren etc.) voorgeschreven. Één van de meest voorkomende bijwerkingen van het gebruik van PPIs is het ontstaan van magnesiumtekorten. Recente studies tonen daarnaast aan dat PPI-gebruik veranderingen in de samenstelling van onze darmbacteriën (microbioom) veroorzaakt. De oorzaak van magnesiumtekort bij PPI-gebruikers is tot op heden onbekend. Een mogelijke moleculaire link tussen het darm-microbioom en magnesiumtekort in PPI-gebruikers is nooit onderzocht. In dit project willen we het moleculaire mechanisme achterhalen waarom PPI gebruik magnesiumtekorten veroorzaakt, evenals de rol van het darm-microbioom in magnesiumhuishouding en magnesium absorptie in de darm.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het doel van dit project is om het mechanisme te ontrafelen hoe PPIs magnesiumtekorten veroorzaken en om meer inzichten te krijgen in de rol van onze darmbacteriën in magnesium homeostase. Deze kennis kunnen we gebruiken om patiënten die PPIs gebruiken beter te behandelen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen: 2654
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Handelingen die negatieve gevolgen hebben voor het welzijn van muizen zijn: bloedafname, injecties, en solitaire huisvesting. De muizen zullen solitair gehuisvest worden om het darm-microbioom te analyseren. Daarnaast worden de muizen voor een korte tijd in speciale kooien gehuisvest om urine en ontlasting op te vangen. De operatie die nodig is voor het aanbrengen van een darmbuisje om de opname van magnesium in specifieke darmsegmenten te bestuderen, zal het welzijn van de muizen voor korte tijd negatief beïnvloeden (herstel van de operatie).

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Muis-studies Mild: 1% (36 muizen) Matig ongerief: 99% (2618 muizen)
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de dieren gedood zodat specifiek onderzoek kan worden gedaan op bloed, darmen, en andere 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 systemische effecten van PPI's op de expressie van ion-kanalen en de elektrolyten huishouding, evenals de interactie van het darm-microbioom met de gastheer (darmcellen), kunnen het best bestudeerd worden in een volledig organisme. Het is daarom niet mogelijk om dit onderzoek te doen in celmodellen. Het is daarbij ook belangrijk dat dit organisme een grote vergelijkbaarheid in fysiologie en genen met de mens vertoont die betrokken zijn bij de elektrolyten huishouding. De muis is bij uitstek geschikt voor onderzoek naar mineraalbalans en het darm-microbioom.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden uitgevoerd met het aantal dieren dat nodig is om toeval als verklaring van de resultaten uit te sluiten. Hiervoor zal voor ieder experiment een berekening worden uitgevoerd om het aantal benodigde dieren te bepalen.
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.	De voorgestelde experimenten worden in muizen uitgevoerd. De muis is het beste diermodel voor onderzoek naar mineraalbalans. Situaties waar ongerief optreedt worden tot een minimum beperkt. Wanneer de muizen solitair gehuisvest worden (dit is een stressfactor voor ze omdat ze sociale dieren zijn), zullen ze in dezelfde kamer komen te staan, zodat ze niet totaal geïsoleerd zijn, maar elkaar nog wel kunnen horen, ruiken en zien. Alleen bekwame onderzoekers en (bio-)technici zullen de beschreven experimenten in dit onderzoeksproject uitvoeren. Onze afdeling heeft jarenlange ervaring met onderzoeken naar mineraalbalansen in muizen, evenals de type experimenten beschreven in dit project.

4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimenten zullen alleen uitgevoerd worden door bekwame onderzoekers en medewerkers van het dierenlab. De muizen zullen ten allen tijde in de gaten worden gehouden om snel en adequaat te kunnen reageren, mochten er negatieve gevolgen optreden. Mocht het ongerief hoger zijn dan verwacht, dan zal het dier worden gedood.
-----	---	--

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	15 december 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee