



## Niet-technische samenvatting 2016693

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Circadiane ritmes in spier metabolisme |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | glucose, slaap, insuline, biologische klok, diabetes |

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.  Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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)
- Het aantal volwassen mensen met diabetes mellitus type 2 neemt snel en sterk toe. Diabetes vergroot de kans op hart- en vaatziekten en op andere aandoeningen, en is daarmee een groot maatschappelijk gezondheidsprobleem. Bekende risicofactoren voor het ontstaan van dit type diabetes zijn overvoeding en te weinig beweging, maar deze factoren verklaren niet alle gevallen. Onze westerse samenleving wordt gekenmerkt door een 24/7-cultuur, waarin veel mensen op onregelmatige tijden eten, slapen en actief zijn. Dat leidt tot ernstige verstoring van onze biologische klok, met zijn 24-uurs ritme dat sterk afhankelijk is van dagelijkse regelmatige patronen van daglicht, beweging en voedselconsumptie. Proefdieronderzoek

laat zien dat verstoring van de biologische klok leidt tot verstoringen in de energiestofwisseling, en uiteindelijk tot ziekten zoals obesitas en diabetes type 2. De spier is een belangrijk weefsel voor glucose opname. We willen onderzoeken hoe verstoringen in het dag-nacht- (of slaap-waak)ritme leiden tot beïnvloeding van (i) de moleculaire klok in de spiercellen, (ii) de activiteit van mitochondriën (de energiecentrales van de (spier)cel), en (iii) de glucoseopname en gevoeligheid van spieren voor insuline. |

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

| *Wetenschappelijk belang:* Dit project levert naar verwachting nieuwe fundamentele inzichten op in de werking van de biologische klok.  
*Sociaal belang:* De resultaten van het project zijn van belang voor een beter begrip van aandoeningen die door meerdere factoren worden bepaald ('multifactorieel') zoals overgewicht en diabetes type 2. We voorspellen dat deze aandoeningen voor een deel worden veroorzaakt door verstoringen in het dagelijkse slaap-waakritme. We verwachten dat ons onderzoek licht zal werpen op additionele oorzaken van deze metabole ziekten en dat deze nieuwe kennis zal bijdragen aan een beter begrip van de gevolgen van lifestyle en het vermijden van deze tot nu toe onbekende risicofactoren, en aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostische en therapeutische middelen. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

| 8.966 volwassen mannelijke Wistar ratten. |

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

| Een belangrijk deel van de experimenten wordt uitgevoerd zonder dat een operatie of narcose noodzakelijk is. Bij deze dieren wordt het slaap-waakritme verstoord door: 1) de toegang tot het voer te beperken, 2) de toegang tot een loopwiel te beperken of 3) door hun slaap te verstoren op bepaalde momenten van de dag-nachtcyclus. Deze experimenten leiden tot licht ongerief.  
  
Het overige deel van het onderzoek vergt chirurgische ingrepen onder narcose, gevolgd door verdere experimenten (na het ontwaken uit de narcose en herstel van de operatie). Deze experimenten leiden tot matig ongerief. |

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

| Totaal: licht ongerief 3553 dieren (=39.6%) en matig ongerief voor 5414 dieren (=60.4%). |

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

| Alle dieren zullen in het kader van of na afloop van de experimenten worden gedood. De dieren worden gedood onder diepe anesthesie, waarna verschillende van hun weefsel worden gebruikt voor het onderzoek. |

## 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.

Het gaat bij deze experimenten primair om het bestuderen van het effect van (verstoord) gedrag op de endocrinologie (de werking van klieren met afscheidingen binnen het lichaam, dus i.t.t. speeksel en zweet) en fysiologie (de werking van de stofwisseling). Gedrag, fysiologie en endocrinologie zijn complexe verschijnselen en de relatie tussen (verstoord) gedrag en endocrinologie/fysiologie is niet na te bootsen in celkweken.

Ons onderzoek gebeurt in nauwe samenwerking met artsen (endocrinologen) die onderzoek doen naar stofwisselingsziekten in de mens. Sommige onderdelen van het onderzoek worden ook in gezonde vrijwilligers en patiënten gedaan, bijv. de hyperinsulinemische euglycemische clamp en de spier en vet biopten. De mogelijkheden voor invasief onderzoek bij mensen zijn echter beperkt waar het betreft biopten van andere weefsels en de mogelijkheden voor het meten van veranderingen in hersenactiviteit. Vooralsnog kunnen deze ingrepen alleen worden toegepast bij proefdieren.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Dankzij statistisch onderbouwde studies en eerder opgebouwde ervaring, en door gefaseerde uitvoering van de experimenten is het mogelijk wetenschappelijk verantwoorde studies uit te voeren met een minimum aantal proefdieren en een minimum aan ongerief. De benodigde aantallen dieren zijn gebaseerd op een grondige kennis van de gebruikte (chirurgische) methodes en gedragsopstellingen. Experiment-1 fungeert mede als pilot die bij een positieve uitkomst leidt tot een aanzienlijke reductie van het benodigde aantal dieren.

#### 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 experimenten worden uitgevoerd met ratten omdat de kennis van hun gedrag, hun fysiologie en endocrinologie, en de anatomie van hun hersenen ongeëvenaard is. Daardoor kunnen we voortbouwen op de expertise van vele internationale laboratoria.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en deskundige onderzoekers en dierversorgers. Bij de chirurgische ingrepen wordt algehele anesthesie met adequate pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen genomen om ontsteking en infectie tegen te gaan. Het post-operatieve herstel wordt zorgvuldig gevolgd.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[14 februari 2017 ]

Beoordeling achteraf

|Nee |

---

Andere opmerkingen

|Nee |

---