



Niet-technische samenvatting 20184546

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Licht op de suiker- en energiehuishouding
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	glucose, insuline, netvlies, biologische klok, diabetes

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)	Nachtwerk veroorzaakt een sterke verstoring van onze biologische klok. Proefdieronderzoek heeft laten zien dat verstoringen van de biologische klok leiden tot verstoringen in de energiestofwisseling, en uiteindelijk tot ziekten zoals obesitas (vetzucht) en Type 2 diabetes (suikerziekte). Het 24-uurs ritme van deze lichaamsklok is sterk afhankelijk van dagelijkse regelmatige patronen van daglicht, beweging en voedselconsumptie. Tijdens nachtwerk zijn veel van deze factoren verstoord, onduidelijk is welke factor het verhoogde risico veroorzaakt. In dit voorstel onderzoeken we (i) in ratten hoe blootstelling aan nachtelijk licht glucoseproductie en insuline gevoeligheid beïnvloedt, (ii) in ratten of de biologische klok in het brein belangrijk is voor de effecten van nachtelijk licht, (iii) in ratten of het onwillekeurige zenuwstelsel betrokken is bij het doorgeven van deze effecten naar de lever,
---	--

(iv) in ratten en muizen hoe de timing en kleur van licht de suiker- en energiehuishouding beïnvloedt, (v) in ratten welke signaalstoffen in het brein betrokken zijn bij de effecten van licht, (vi) in muizen welke signaalstoffen in het brein betrokken zijn bij de effecten van licht, en (vii) welke zenuwcellen in het brein verantwoordelijk zijn voor de effecten van nachtelijk licht op de energiehuishouding.

Voor de invasieve experimenten wordt vooral gebruik gemaakt van ratten omdat onze vorige resultaten zijn gebaseerd op rattenstudies. Voor de niet-invasieve experimenten wordt ook gebruikt gemaakt van muizen omdat de vele beschikbare genetisch veranderde muislijnen hier een unieke mogelijkheid bieden om mechanismen in het netvlies en het brein te onderzoeken zoals die in rat niet onderzocht kunnen worden.

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 nieuwe fundamentele inzichten op over effecten van een verstoring van de biologische klok op de suiker- en energiehuishouding, met name de effecten van nachtelijk licht en het neurale mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze effecten van nachtelijk licht.

Sociaal belang: Het aantal mensen met type 2 diabetes mellitus en overgewicht neemt snel en sterk toe. Diabetes vergroot de kans op hart- en vaatziekten en andere complicaties, en is daarmee een groot maatschappelijk gezondheidsprobleem. Bekende risicofactoren voor het ontstaan van Type 2 diabetes en overgewicht zijn overvoeding en te weinig beweging. Een recent rapport van de gezondheidsraad laat zien dat ook mensen die langdurig nachtwerk verrichten een verhoogd risico hebben. De resultaten van het project zijn van belang voor een beter begrip van het verhoogde risico op metabole ziekten in mensen die nachtwerk verrichten. We voorspellen dat deze aandoeningen voor een deel worden veroorzaakt door blootstelling aan nachtelijk licht. We verwachten dat ons onderzoek nieuw licht zal werpen op de oorzaken van deze metabole ziekten en dat de nieuwe kennis mogelijk ook zal bijdragen aan een beter begrip over de gevolgen van life-style en aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostische en therapeutische middelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

6576 volwassen ratten en 2328 volwassen muizen.

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

Een deel van de experimenten wordt uitgevoerd zonder dat een operatie of narcose noodzakelijk is. Bij deze dieren wordt het slaap/waak ritme verstoord door de dieren bloot te stellen aan nachtelijk licht. Deze experimenten leiden tot licht ongerief.

De overige experimenten omvatten chirurgische ingrepen onder narcose met 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?

6576 ratten: 7.6% licht ongerief en 92.4% matig ongerief
2328 muizen: 100% licht ongerief

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 en verschillende weefsels 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 proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Het gaat bij deze experimenten primair om het bestuderen van gedrag, of met name het effect van een verstoring van het gedrag op de hormoonhuishouding en het functioneren van een organisme. Gedrag, hormoonhuishouding en functie zijn complexe processen en de relatie tussen deze processen is niet na te bootsen in celkweken. Ons onderzoek gebeurt in nauwe samenwerking met artsen (endocrinologen) die onderzoek doen naar metabole ziekten in de mens. Sommige onderdelen van het onderzoek worden ook in gezonde vrijwilligers en patiënten gedaan, bijv. blootstelling aan nachtelijk licht samen met spier en/of vet weefselmonsters. Echter de mogelijkheden voor invasief onderzoek bij mensen zijn beperkt waar het betreft biopten van andere weefsels en de mogelijkheden voor het meten van veranderingen in hersenactiviteit. Vooralsnog kunnen veel van deze ingrepen en metingen alleen worden uitgevoerd bij proefdieren.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Dankzij statistisch onderbouwde studies, gefaseerde uitvoering van de experimenten, en eerder opgebouwde ervaring 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 gedragsofstellingen. Het project start met het in kaart brengen van de optimale timing van de lichtblootstelling in de nacht en dit zal resulteren in een reductie van het aantal gevraagde dieren in de overige experimenten.
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.	Een belangrijk deel van de experimenten wordt uitgevoerd met ratten omdat de kennis van het gedrag, energie- en hormoonhuishouding, en de anatomie van de hersenen van ratten ongeëvenaard is. Daardoor kunnen we voortbouwen op de expertise van vele internationale laboratoria. Een ander deel van de experimenten wordt uitgevoerd met muizen om te profiteren van de vele verschillende genetisch aangepaste lijnen, bijvoorbeeld muizen zonder lichtgevoelige cellen in het netvlies.
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 diervverzorgers. Bij de chirurgische ingrepen wordt algehele anesthesie met adequate pijnbestrijding toegepast en worden alle maatregelen genomen om ontsteking en infectie tegen te gaan.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

15 februari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee