



Niet-technische samenvatting 20172926

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Rol van de suikerlaag rond bloedvatcellen bij diabetes
1.2 Looptijd van het project	1-1-2018 tot 1-12-2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Diabetes, bloedvaten, endotheel, glycocalyx

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)	Het aantal nieuwe patiënten met nierschade bij diabetes neemt sterk toe. Ontsteking van de nier is belangrijk voor het krijgen van nierschade hierbij. Bloedvaatjes in de nierfiltertjes spelen een zeer belangrijke rol in het filtreren van het bloed, maar ze zijn ook de plaats waar ontstekingscellen de nier binnen komen bij ziekte. In het voorstel willen wij specifiek de rol van de cellen bekijken die direct met het stromende bloed in contact staan, de zogenaamde endotheel cellen. Het niet goed kunnen functioneren van deze cellen in de nier en de ogen, kan zorgen voor twee vaak voorkomende complicaties van diabetes, namelijk diabetische nefropathie en retinopathie, met als gevolg nierfalen en blindheid. In dit project gaan we op zoek naar de specifieke spelers die betrokken zijn in endotheelcel communicatie en we willen ook onderzoeken of met behulp van specifiek ingrijpen in deze endotheelcel, door middel van dieet of
---	---

specifieke remmers, de functie van de bloedvaatjes in met name de nierfiltertjes hersteld kan worden. Dit zou dan tevens een basis kunnen vormen voor inzicht in de bloedvatschade bij diabetes en bied mogelijkheden voor betere behandeling van diabetische patiënten.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | In dit project verwachten we dat de behandelingen, die we voorstellen, leiden tot herstel van de nierfunctie, in het bijzonder dat van de nierfiltertjes. Omdat we dit doen in samenhang met een studie in vroeg-diabetische patiënten zal dit tot vroegtijdige herkenning van het ziekteproces kunnen leiden waarbij mensen met een verhoogd risico tot nierschade door diabetes tijdig geholpen kunnen worden. Dit zou dan mogelijk medicijngebruik kunnen verminderen en het ziekteproces vertragen of erger voorkomen. Tevens kan dit biomarkers opleveren voor vroegtijdige herkenning.
De gegevens die door de dierstudies gegenereerd gaan worden, helpen om een 'meer patiënt gerichte behandeling' en controle op te starten en hopelijk in de toekomst ook een nog specifiekere behandeling te ontwikkelen.
Wetenschappelijk is het onderzoek van belang meer inzicht krijgen in de werking en de ontstekingsproblematiek in de nier als gevolg van diabetes. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor de experimenten gebruiken we maximaal 948 muizen. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Alle muizen krijgen herhaalde injecties. In het diabetische muis model zullen de dieren hyperglycemisch worden (een veel te hoge suikerspiegel in het bloed), echter de dieren worden tijdens de experimentele periode getest op bloedglucose, en zo nodig met insuline behandeld om direct ernstige complicaties tegen te gaan. Omdat deze dieren veel meer zullen plassen, en dit zelf onvoldoende kunnen aanvullen met drinkwater, zal extra fysiologisch zoutoplossing worden toegediend bij deze muizen doormiddel van een injectie.
De muizen met genetische vorm van diabetes ondervinden geen ongerief. De niet-diabetische muizen ondervinden ongerief van (herhaalde) injecties, ze worden tijdelijk in een metabole kooi geplaatst en bloed zal worden afgenomen, en ze worden doodgemaakt. Verder zullen er muizen een operatie ondergaan, in een metabole kooi worden geplaatst en er zal van deze muizen bloed worden afgenomen. Er zijn ook muizen die maximaal 10 weken alleen in een kooi zullen zitten. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Van de bovenstaande handelingen ondervinden sommige muizen een combinatie van handelingen die leiden tot licht ongerief (20%). De diabetische dieren zonder werkzaam herstel (de positieve controle groepen in objectief 4 t/m 6) zullen matig tot ernstig ongerief ondervinden ook omdat zij nog enkele metingen moeten ondergaan (19%). Enkele muizen zullen naast alle andere handelingen ook maximaal 10 weken alleen gehuisvest worden en alles tezamen ernstig ongerief ondervinden (4%). De rest van de dieren zullen matig ongerief ondervinden door de combinatie van metingen en of een diabetische toestand die behandeld wordt. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na afloop worden de dieren doodgemaakt voor het verzamelen van organen voor analyse. |

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 is niet mogelijk om:

(i) De combinatie van bloedvat netwerkvorming zoals die net na geboorte in de muis optreedt in een ander model te bestuderen.

(ii) De veranderingen in bloedvat stabilisatie zoals die in de volwassen dieren optreedt tijdens diabetes, in patiënten dan wel geïsoleerde cellijnen te bestuderen.

(iii) In detail de directe link tussen dieet interventie, aanwezigheid van de endotheliale oppervlakte laag en effect op ontstekingscellen, in patiënten dan wel geïsoleerde cellijnen te bestuderen.

4.2 **Vermindering**

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

Verschillende testen worden gecombineerd in 1 dier om het aantal benodigde dieren per groep zo klein mogelijk te houden. Verder is de experimentele opzet zeer strikt gekozen in het aantal groepen en tijdspunten, terwijl we nog steeds aan onze onderzoeksvraag kunnen voldoen. Aan de hand van up-to-date statistische analyse hebben we de ideale groepsgrootte bepaald.

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.

In het protocol gebruiken we de muis omdat deze makkelijk genetisch gemodificeerd kan worden. We hebben het beste muismodel gekozen die de karakteristieke nierschade laat zien zoals gevonden bij diabetische nierpatiënten. Dit model hebben we al uitgebreid getest waarbij al veel kennis is opgedaan. Voor de verdere verdieping naar de rol van dit proces hebben we het genetische model ontwikkeld om vaat homeostase te onderzoeken.

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

Tijdens de experimentele periode worden de diabetes dieren intensief gemonitord op bloedglucosewaarden om ze niet te hoog op te laten lopen, waarbij ze behandeld worden zoals aangegeven in 3.4.

Door het geven van anesthesie tijdens operaties, *in vivo* microscopie en aan het einde van de experimenten en waar nodig pijnbestrijding tijdens het experiment, om het ongerief voor de dieren tijdens het experiment zo laag mogelijk te houden en uitval te beperken. Tevens zullen alle handelingen aan de proefdieren strikt uitgevoerd worden door getraind personeel

Sommige muizen zullen matig tot ernstig ongerief ondervinden. Hiervoor zijn humane eindpunten vastgelegd in de studie. De muizen zullen dagelijks geobserveerd worden en bij onderstaande humane eindpunten geëuthanaseerd conform de EU richtlijn 2010/63/EU.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

1 maart 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee