



Niet-technische samenvatting 20174404-5

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe insuline producerende cellen en eilandjes functie bij diabetes mellitus
1.2 Looptijd van het project	01-01-2018 - 01-01-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	stam cellen - insuline - alvleesklier - diabetes

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Diabetes mellitus is een van de meest voorkomende chronische aandoeningen. In Nederland zullen in 2020 ongeveer 1,2 miljoen mensen aan deze aandoening lijden. Een belangrijke oorzaak is de verminderde functie van de eilandjes van Langerhans met daarin de insuline-producerende beta cellen. Met name bij type 1 diabetes is er destructie van deze insuline-producerende beta cellen en is het inspuiten van insuline nodig om te overleven. Hoewel deze therapie werkt, heeft insuline therapie een grote lichamelijke en emotionele belasting in het dagelijks leven. Het kan leiden tot te lage glucose waarden (hypo's) en er is nog steeds een verhoogd risico op complicaties en vroegtijdig overlijden.</p> <p>Celvervanging met insuline-producerende cellen is de enige manier om type 1 diabetes echt te verhelpen. Dit gebeurt al met behulp van transplantatie van</p>
---	---

insuline-producerende cellen verkregen vanuit orgaandonatie. Er wordt dan een pancreastransplantatie of een geïsoleerde eilandjes transplantatie gedaan. Een tekort aan orgaandonoren is hierbij een belangrijke beperking om deze therapie voor grote groepen patiënten beschikbaar te maken.

Daarom is het hard nodig dat we op een andere manier nieuwe insuline-producerende cellen maken, zodat we uiteindelijk in potentie iedereen met type 1 diabetes kunnen behandelen.

Dit voorgestelde onderzoek is gericht op het identificeren, isoleren en karakteriseren van stamcellen in de alvleesklier om te werken naar een alternatieve manier voor het vervangen van de insuline-producerende cellen te vinden. Voor dit fundamentele onderzoek gebruiken we voornamelijk humane of muizenstamcellen. We zullen ook transplantatie van reeds bestaande of nieuwe insuline-producerende cellen uitvoeren om nieuwe transplantatie strategieën te onderzoeken. Nieuwe transplantatie strategieën kunnen bijvoorbeeld gericht zijn om de cellen op verschillende plekken te transplanteren, en om deze verschillende plekken te optimaliseren voor een zo goed mogelijk resultaat van de transplantatie. Deze fundamentele experimenten worden uitgevoerd in muizen met of zonder diabetes. De uiteindelijke procedures die in patiënten zal worden toegepast worden vooraf getest en geoptimaliseerd in varkens. Deze methoden zijn cruciaal om nieuwe therapieën voor patiënten met diabetes mellitus te ontwikkelen.

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

Het project zal leiden tot nieuw inzicht in de karakteristieken van stamcellen in de alvleesklier, nieuwe methoden om deze cellen uit een alvleesklier te kunnen isoleren, de identificatie van factoren die aanzetten tot uitrijping van stamcellen tot insuline-producerende cellen (zoals bij zwangerschap, schade van de alvleesklier, voeding). Tevens zullen nieuwe transplantatie technieken worden getest.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen (3530)
Varkens (32)

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

Muizen:
-Postoperatieve pijn en ongemak na transplantatie van weefsel.
-Diabetes waardoor meer dorst en meer plassen
-Pijn bij bloedafname uit staartvene (o.a. testen van glucosewaarde)
-Ongemak door beeldvorming bij microscopie van cellen en weefsels in de muis
-Pijn door injectie (o.a. bij testen functionaliteit weefsel door injectie van glucose)
-Ongemak door orale toediening van o.a. glucose
Varkens:
-Postoperatieve pijn en ongemak na transplantatie
-Het oraal toedienen van medicatie die het immuunsysteem onderdrukt.

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

Muizen:
Mild - n=2035
Matig - n=1495
Varkens:
Matig - n=32

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren zullen worden gedood aangezien weefsels zoals de pancreas, nier met daarin het getransplanteerde weefsel, de dragerconstructies (scaffolds) met daarin de eilandjes moeten worden onderzocht om de uitkomsten van het experiment te evalueren.



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.

In de loop der tijd is er in ons onderzoek al een belangrijke vermindering van het aantal proefdieren door het gebruik van humaan pancreasweefsel. We hebben toegang tot humaan alveesklierweefsel dat niet gebruikt kan worden voor transplantatie bij patiënten. We hebben kweeksystemen (o.a. organoids) opgezet om dat weefsel te expanderen. Ook wordt onderzoek op cellijnen uitgevoerd. Maar of een insuline-producerende cel echt goed functioneert en ook veilig is kunnen we alleen maar testen in een levend organisme waarbij we onderzoeken hoe de glucose waarden zijn en of er geen ernstige bijwerkingen van de transplantatie zijn. Ook voor het identificeren van bepaalde cruciale cel-mechanismen op de pancreas ontwikkeling en fysiologie, en de identificatie van stamcellen tijdens de embryonale ontwikkeling zijn proefdieren nodig.

4.2 **Vermindering**

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

Door het gebruik van humaan weefsel in ons diabetes onderzoek is het mogelijk slechts een beperkt en gericht aantal condities te bestuderen bij proefdieren. Daarnaast transplanteren we de scaffolds in varkens simultaan op verschillende plekken in het lichaam.

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 de loop der tijd hebben we veel ervaring opgedaan bij de "gouden standaard" van eilandjes functionaliteit – transplantatie van cellen en monitoring – waarbij we het discomfort zo gering mogelijk maken met korte ingrepen en adequate pijnbestrijding bij kleine proefdieren. Het aantal bloedafnames bij het testen van de functionaliteit van eilandjes in vivo wordt heel laag gehouden.

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

Voor operaties worden alle dieren volledig verdoofd.

-Tijdens en na de operatie zal adequate pijnstilling plaatsvinden

- De dieren zullen na de operatie intensief worden gemonitord

-Bij de dieren bij wie diabetes is geïnduceerd zal regelmatige glucose controle plaatsvinden en zal insuline worden toegediend indien de glucose waarden te lang te hoog blijven en/of de dieren in gewicht dalen en veel plassen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28-12-2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Neer