

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het moleculaire mechanisme van (cholestatische) jeuk
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Jeuk, cholestase

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	Bij belemmering van de galafvoer (cholestase) uit de lever treedt vaak jeuk op die soms ernstige vormen kan aannemen en zeer belastend is voor het dagelijks leven van de patiënt. Algemeen wordt aangenomen dat bij cholestase stoffen in het bloed ophopen die jeuk veroorzaken door prikkeling van zenuwuiteinden in de huid. Doel van dit project is het achterhalen van de oorsprong, de eigenschappen en het werkingsmechanisme van deze jeukstoffen, om zo een manier te vinden om de jeuk te verminderen.
--	---

<p>maatschappelijke belang)</p>	
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Naar verwachting zullen er uit dit project één of meerdere jeukstoffen naar voren komen die betrokken zijn bij (cholestatistische) jeuk. Op grond van deze resultaten kunnen dan remmers worden toegepast die de jeuk kunnen verminderen of stoppen. Dit zal een grote stap vooruit zijn naar een therapie voor patiënten met cholestatistische, maar ook andere vormen van jeuk.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Wij gebruiken muizen met een te sterke of afwezige expressie van genen die betrokken zijn bij cholestase en jeuk. Over een periode van vijf jaar zullen we naar schatting 15 stoffen testen die jeuk veroorzaken of verminderen. Per stof zullen er 16 muizen worden getest die allemaal een kooigenoot krijgen. Daarnaast zullen er ook wildtype muizen worden getest met een kooigenoot erbij. Per stof worden er 32 muizen gebruikt, dus over 5 jaar, met 15 stoffen, zullen we 480 muizen gebruiken.</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>We werken met muismodellen voor jeuk. Dergelijke muizen krabben meer dan normaal, maar niet zoveel dat de huid kapot gaat. Voor de metingen plaatsen we een heel klein magneetje onderhuids in de achterpoot. Als deze muizen met hun kooi in een magnetische spoel met een daaraan gekoppelde versterker en computer worden geplaatst kunnen hun krabbewegingen worden geregistreerd.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De ernst van ongerief wordt ingeschat op matig. Het ongerief in alle experimentele dieren bestaat uit plaatsing van de magneetjes, toediening van de compounds, bloedafname en doden aan het einde van het experiment. In een gedeelte van de dieren zal er sprake zijn van cholestase en/of jeuk. De kooigenoten hebben geen ongerief. Uit eerdere proeven blijkt dat de dieren hun huid niet kapot krabben. Mocht dit wel gebeuren, dan wordt de dosering verlaagd. De dieren worden dagelijks gescreend.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>Na afloop worden de behandelde dieren gedood en worden bloed en organen verzameld voor analyse. De kooigenoten (die geen magneetjes hebben) kunnen in een volgende proef opnieuw worden gebruikt.</p>

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren</p>	<p>Om het werkingsmechanisme van jeuk te achterhalen kunnen veel proeven in vitro worden gedaan, maar uiteindelijk zijn dieren nodig om de gevormde hypothesen te testen en de werkzaamheid van</p>
---	---

nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

stoffen vast te stellen. In dit preklinische stadium van het onderzoek kunnen deze stoffen (nog) niet worden getest op (cholestatische) patiënten.

4.2 **Vermindering**

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

Voor elk experiment zal een poweranalyse worden gedaan om de groep dieren zo klein mogelijk te houden maar om wel een significant resultaat te behalen. Per meetkooi kan maar één muis met magneetjes zitten, maar om eenzaamheid te voorkomen zal hier een kooigenoot zonder magneten bij gezet worden. Deze onbehandelde dieren kunnen in een volgende proef opnieuw gebruikt worden.

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.

Als diermodel worden muizen gebruikt omdat jeuk in deze soort goed kan worden gemeten en omdat er gebruik kan worden gemaakt van genetisch gemodificeerde muizenlijnen om het werkingsmechanisme van jeuk te achterhalen.

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

Magneetjes worden geplaatst onder narcose en met pijnbestrijding. Daarnaast krijgt elk dier een kooigenoot als gezelschap en worden de muizen dagelijks gecontroleerd op hun welzijn (incl. het vòòrkomen van krabwondjes). Als er wondjes ontstaan, zal de dosering van de stof worden verminderd. Werkzame stoffen die via het maagdarmkanaal worden opgenomen, worden toegediend in de maag of door menging door het voer. Als de stof niet wordt opgenomen via het maagdarmkanaal is intraperitoneale injectie van toepassing.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

27 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
