



## Niet-technische samenvatting 20197506

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het eiwit USP54 als regulator van contacten tussen cellen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nierfunctie, huidfunctie, USP54

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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>Ons lichaam bestaat uit ongeveer 22.000 verschillende eiwitten, die elk hun eigen functie hebben. Van veel eiwitten hebben we enig idee wat ze doen, maar van sommige is nog niet bekend waarom we ze hebben. Het vinden van een functie voor deze onbekende eiwitten kan interessante inzichten opleveren in hoe cellen werken, maar ook (potentiele) verklaringen voor bepaalde ziektebeelden.</p> <p>Uit eerder onderzoek in ons lab hebben we een functie gevonden voor zo'n onbekend eiwit: USP54. Ons onderzoek met cellijnen in het lab wijst erop dat USP54 betrokken is bij de vorming van contacten tussen cellen, de zogenaamde cellulaire contact plekken. Deze contact plekken zorgen ervoor dat de huid niet doorlaatbaar is en een barrière vormt tussen de binnenkant en de buitenkant van het lichaam. In de nieren zorgen deze contact plekken voor het filteren van eiwitten uit het bloed. Als er een fout (mutatie) zit in USP54 verwachten we dus dat de eiwitfiltering in de nieren niet meer goed werkt en dat de huid niet goed meer beschermt of vernieuwt. Van andere</p>
---	---

eiwitten waar USP54 mee samenwerkt is al bekend dat een mutatie hierin leidt tot proteinurea, het overmatig uitscheiden van eiwit via de urine. Daarom willen wij bekijken of een gebrek aan USP54 ook leidt tot deze ziekte. Omdat een nier nog niet geheel na te maken is in het lab, willen we hiervoor overschakelen naar muizen die wel of geen USP54 hebben en hun nierfunctie bestuderen. Verder willen we de functie van USP54 in de huid weten en gaan we kijken of USP54 huidvernieuwing beïnvloedt, door de huid te vergelijken tussen muizen die wel en geen USP54 hebben.

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | We zullen meer te weten komen over de functie van USP54 in ons lichaam, alsook onze kennis van nierfunctie en huidfunctie. Verschillende ziektes zijn gerelateerd aan disfunctie hiervan, zoals proteinurea en eczeem. Mocht USP54 deze processen inderdaad reguleren dan is het een potentiële risicofactor voor deze ziektes.   |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Muizen, 844 maximaal  |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | Alleen de bloedafname via de staart en de urine afname, waarbij de dieren korte tijd in een bakje moeten zitten, zullen hinder geven, zij het licht. Als we effecten vinden op de vorm van de huid zullen we ook kijken of USP54 effect heeft op het helen van wonden. Daarvoor krijgen muizen wonden en beoordelen we hoe deze helen. Dit geeft de dieren matig ongerief.  |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | In de eerste fase zullen we bloed en de urine van de muizen analyseren, alsook zullen er muizen gedood worden voor een uitgebreide evaluatie van de weefsels. Het ongerief bij deze experimenten is licht of minimaal. De tweede fase zal een wondheling experiment bevatten, welk leidt tot licht tot matig ongerief. In totaal is voor 2,5% van de muizen het ongerief minimaal, voor 49% van de muizen het ongerief licht en voor 48,5% matig. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | De muizen worden gedood, waarna de weefsels en organen onderzocht zullen worden.  |

## 4 Drie V's

- |     |  |   |
|-----|--|---|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Ons hele onderzoek en laboratorium is gebaseerd en gefocust op onderzoek met cellijnen, dus wij gebruiken alleen proefdieren omdat het niet anders kan. Zowel nierfunctie als huidfunctie kan alleen onderzocht worden in volledige weefsels, welke het gebruik van proefdieren vereist. Waar mogelijk gebruiken we het liefst cellijnen of <i>in vitro</i> kweken, omdat dit makkelijker is en het gebruik van proefdieren minimaal houdt. |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo   | Om het aantal proefdieren te verminderen zullen we verschillende onderzoeken alleen uitvoeren indien andere positief uitkomen. Zo zullen we   |

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

nierontwikkeling alleen bestuderen indien er een effect van USP54 op nierfunctie in het algemeen is.

#### 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 opbouw van de nieren en huid komt heel goed overeen tussen muizen en mensen en daarom zijn ze een goed model voor het bestuderen van deze organen. Ook zijn de juiste modellen (muizen waarin USP54 verwijderd is) voorhanden en zijn de protocollen voor het bestuderen van de genoemde processen het best ontwikkeld in muizen. Dus door het onderzoek in muizen te doen hoeven we zo min mogelijk dieren te gebruiken en kunnen we de resultaten het beste vergelijken met andere studies.

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

Om de muizen zo min mogelijk te laten lijden zullen we beginnen met de onderzoeken waarbij de muizen niet behandeld hoeven te worden. Na een algemene karakterisatie van de muizen kunnen we dan beslissen of behandelstudies nodig zijn en indien ja ze zo goed mogelijk kunnen ontwerpen. De behandelingen zelf zijn oplopend in schadelijkheid en worden alleen gedaan bij positieve resultaten, om te voorkomen dat de muizen onnodig lijden. Mocht er toch onverwacht ongerief ontstaan dan worden de muizen op een humane wijze gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 mei 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee