



1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Transport van galzout in lever en darm |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Galzouten, darmtransport, cholesterol, cholestase |

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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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 wetenschappelijke vraagstelling of wetenschappelijk maatschappelijk belang)
- de het de het en/of
- Galzouten zijn belangrijk voor de opname van vetten uit de darm, en worden door specifieke eiwitten in darm en lever getransporteerd. Galzouttransport is belangrijk om galzouten die na een maaltijd in de darm zijn beland weer terug in de lever te krijgen voor hergebruik. Als dit niet in evenwicht is, kunnen galzouten zich ophopen in de lever met schadelijke gevolgen.
- In dit project onderzoeken we hoe galzouten opgenomen worden in lever en darm en hoe dit beïnvloedt wordt door nieuw-ontwikkelde geneesmiddelen. Dit inzicht kan leiden tot betere behandelmethoden voor leverziekten die samenhangen met galzoutophoping.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Huidige behandelopties bij cholestase (verstoorde galafvoer) zijn zeer beperkt. Voor primaire scleroserende cholangitis (PSC), een chronische leverziekte, is geen enkele werkzame therapie, terwijl deze mensen dagelijks gebukt gaan onder extreme jeuk en vermoeidheid en de hoge dreiging van tumoren in darm en lever. Als de galafvoer verstoord is door een fysieke blokkade (galsteen of afsluiting vanwege tumoren) is chirurgie waarbij de vernauwing wordt weggenomen of een stent ingebracht de meest gebruikte strategie, maar dit gaat veelal gepaard met complicaties en is bij ernstig zieke patiënten niet altijd haalbaar. Kennis over de oorzaak en gevolgen van verstoringen in het transport van galzout in lever en darm is nog te beperkt. Galzouttransporters spelen hierbij een belangrijke rol, omdat ze geactiveerd kunnen worden om de uitscheiding te verhogen, of juist worden geremd zodat extra opname van galzouten wordt onderdrukt. Inzicht in de rol van deze transporters kan uiteindelijk leiden tot nieuwe behandelmethoden. Specifieke opbrengsten die verwacht worden zijn nieuwe remmers van galzouttransport die leverschade verminderen en/of een vermindering geven van de schadelijke bij-effecten van medicijnen die momenteel in klinische tests worden getoetst. Dat laatste omvat invaliderende jeuk en ernstige diarree. Ook wordt en beter inzicht verkregen in de oorzaken en ontwikkeling van verstoringen in galzouttransport. Bij meerdere cholestatische leverziekten is de oorzaak onbekend. |
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Het aantal muizen is 5640. |
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Door verstoringen in het transport van galzouten in lever en darm kunnen de dieren gewicht verliezen en zich niet lekker voelen. Het opwekken van galzoutophoping in de lever wordt bereikt met een dieet met toegevoegd galzout, door toediening van een stofje of door een genetisch defect. In een deel van deze dieren wordt ontsteking in de darmen opgewekt om het ziektebeeld van PSC (een specifieke ziekte met verstoorde galafvoer en darmontsteking) na te bootsen. Voor het nabootsen van een obstructieve galzoutophoping wordt de galbuis afgebonden tijdens een operatie. Het dier moet hiervan herstellen. De dieren worden regelmatig gewogen als maat voor hun gezondheid en er wordt bloed afgenomen. Handelingen kunnen stress opleveren bij de dieren. |
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- 42% licht, 58% matig |
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van de experimenten worden de dieren gedood omdat we weefsels willen analyseren. |

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.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Voordat we beginnen met dierproeven onderzoeken we mechanismen van galzoutproductie, transport en afbraak en nieuwe moleculen die hierop ingrijpen in het laboratorium. Galzoutdynamiek wordt bepaald door de interactie van meerdere organen/celtypen. Dit kan nog niet worden nagebootst in een proefdiervrij alternatief. Ook het ziekteverloop moeten we in dieren testen.
- Pas als we een goed beeld hebben uit laboratorium proeven, starten we met een dierproef. Met statistiek wordt het minimaal aantal dieren bepaald dat nodig is.
- We gebruiken (genetisch gemodificeerde) muizen om de rol van één bepaalde component van de galzoutdynamiek te bestuderen. Ze krijgen een huisje en een kooiverrijking. Alle handelingen worden gedaan door medewerkers die ruime ervaring hebben en hiervoor speciaal opgeleid zijn. Er wordt gebruik gemaakt van dieren die de ziektesituatie in de mens zo goed mogelijk benaderen.
- Bij operaties wordt pijnbestrijding gegeven. Als het dier te veel lijdt dan wordt het gedood. Tijdens de experimenten letten we op gewichtsafname en uiterlijke kenmerken van ziekte.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 22 mei 2019

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee

