



Niet-technische samenvatting 20186805

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nierstenen voorkomen met een klein calcium-bindend eiwit
1.2 Looptijd van het project	1-1-2019 – 1-12-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input 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)	Nierstenen zijn voor de patiënt zeer pijnlijk, als mede een significant probleem voor de gezondheidszorg. Bijna 1 op de 10 mensen krijgt in zijn of haar leven te maken met nierstenen. Deze kunnen met minimaal invasieve operatie, vergruizing en/of medicatie verwijderd worden, maar de kans op herhaling is groot (meer dan 1 op de 3) en gaat gepaard met een verhoogd risico op chronische nierziekte. Een betere preventieve behandelmethode is daarom essentieel. Met dit onderzoek focussen we op de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel om niersteenvorming te voorkomen, geïnspireerd op de calciumregulatie van het lichaam zelf. Want calcium, afkomstig uit ons dieet en noodzakelijk voor o.a. onze botten, kan neerslaan in onze nieren. Een klein kristal wordt gevormd, welke in verloop van tijd kan uitgroeien tot een ware
---	--

	<p>niersteen. Door calcium lokaal weg te vangen (bufferen) middels een peptide, een klein fragment van een lichaamseigen eiwit, kan dit groeiproces gestopt worden en kunnen nierstenen worden voorkomen.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>Dit project kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe methoden om nierstenen te voorkomen of te behandelen. Hierdoor zullen mensen met een verhoogd risico op nierstenen beter behandeld kunnen worden. Dit zou leiden tot een significante verbetering van de levenskwaliteit van patiënten, en lagere medische kosten.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Aangezien er in de literatuur meerdere diersmodellen (muis en rat) beschreven staan met een wisselend fenotype van nierstenen (wel/geen calciumkristallen in de nier, nierbeschadiging, ontsteking), is het van belang om een juist diersmodel te kiezen voor onze studie. Er zullen hierbij sowieso 20 muizen worden gebruikt, met eventueel een vervolg van 30 muizen. Een muismodel zal eerst getest worden aangezien we bekend zijn met de kinetiek omtrent peptide injecties in muizen en we beduidend minder peptide materiaal nodig zullen hebben. Indien het muismodel onvoldoende vergelijking biedt met de humane niersteenvorming zullen we overstappen naar ratten. Uit de literatuur blijkt dat de inductie van nierstenen in ratten mogelijk beter overeenkomt met de klinische setting van nierstenen in de mens. Dus afhankelijk van de resultaten uit sectie 1 zullen we verder of muizen of ratten gebruiken. Dit betekent: Of maximaal 391 muizen over een periode van 5 jaar. Of 50 muizen + maximaal 361 ratten over een periode van 5 jaar.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Op basis van eerdere experimenten verwachten we geen schadelijke bijwerkingen van de peptiden in muizen of ratten. De dieren kunnen echter pijn of stress ondervinden door peptide injectie. Diersmodellen voor nierstenen kunnen symptomen ontwikkelen t.g.v. hiervan, waaronder lichte ontstekingen en oedeem, die lichte pijn kunnen veroorzaken. Daarnaast zullen de dieren ongerief ondervinden ten gevolge van een kortstondig verblijf (24-48 uur) in een metabole kooi. De dieren kunnen matig tot ernstig ongerief ondervinden bij i) het vaststellen de juiste dosis peptide en ii) het chronische injectie studie in combinatie met de niersteenontwikkeling.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>De dieren ondervinden een licht ongerief door de injectie van peptiden, en een matig ongerief door het verblijf in de metabole kooi en een matig tot ernstig ongerief voor de doserings studie. Ten gevolge van de nierstenen ondervinden de dieren een matig ongerief. Voor het gehele project, verwachten we dat 30% van de dieren cumulatief een licht ongerief, 65% een matig ongerief en maximaal 5% een ernstig ongerief zal ondervinden als gevolg van het experiment.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren zullen op een humane wijze worden gedood om weefsel te verzamelen voor verdere analyse.</p>

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.
- Op dit moment kunnen we (nog) niet op basis van laboratoriumtesten voorspellen wat de peptiden in een complex organisme, zoals de mens, gaat doen. Daarom hebben we een tussenstap nodig. Muizen en ratten zijn hierbij het laagst mogelijke diersoort met een fysiologie die enigszins vergelijkbaar is met de mens. Bovendien hebben we beide gevallen een brede keuze aan diersmodellen voor nierstenen, waarin we ook de toepassing van peptiden kunnen testen.
-
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Peptiden worden pas na uitgebreide testen in het laboratorium geschikt verklaard voor gebruik in muizen (of ratten). Resultaten uit eerdere dierexperimenten worden gebruikt om een optimaal dierexperimenteel protocol te ontwikkelen. Bijbehorende statistiek zal in overleg met een statisticus worden toegepast om te verzekeren dat het minimaal aantal dieren wordt gebruikt voor de verwachte resultaten.
-
- 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.
- De dieren worden gehuisvest op de best beschikbare manier, d.w.z. in groepsverband en met kooiverrijking. Geschikte diersmodellen voor nierstenen worden geselecteerd op basis van de literatuur, en toegepast in nauwe samenwerking met laboratoria gespecialiseerd in dit type onderzoek.
-
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Dierexperimenten worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel met ruime ervaring voor de gebruikte technieken. Indien het ongerief ten gevolge van de nierziekte of peptide injectie hoger dreigt te worden als ingeschat, wordt de desbetreffende muis uit het experiment gehaald. Het doel van de experimenten is uiteraard het verminderen van ziektesymptomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 juni 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Ja

