



Niet-technische samenvatting 20197504

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Functionaliteit van een nieuw geneesmiddel op remming van BK virus in getransplanteerde mini-nieren
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nieren, stamcellen, transplantatie, virus, behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	Elke menselijke nier bevat bij benadering 1 miljoen kleine functionele eenheden: de nefronen. Zij verwijderen de afvalstoffen uit het bloed en houden ook de waterhuishouding in het lichaam op peil. Helaas ontwikkelen veel mensen ernstig nierfalen, waardoor de enige optie voor deze patiënten een niertransplantatie is. Transplantatie van een "lichaamsvreemde nier" is alleen mogelijk dankzij het gebruik van afstoting-onderdrukkende medicatie. De keerzijde daarvan is echter dat patiënten een verhoogd risico hebben op virusinfecties. Met name BK virus (BKV) infecties leiden in 10% van de patiënten tot een ernstige vermindering van nierfunctie en soms tot verlies van de getransplanteerde nier. Bij gebrek aan effectieve antivirale medicijnen is de huidige behandeling van de BKV-infecties beperkt tot het verlagen van
---	--

de dosis van afweer-onderdrukkende medicijnen met, onontkoombaar, verhoging van het risico van afstoting.

Wij hebben een antiviral therapie voor BKV-infecties ontwikkeld die mogelijk toegepast kan worden zonder de noodzaak de afweersysteem-onderdrukkende medicijnen te verlagen. Deze medicatie wordt snel opgenomen door nierepithelcellen, waar het BKV zich ook huisvest in de nier. Dit zorgt ervoor dat het geneesmiddel en het virus vanzelf bij elkaar kunnen komen.

Om de effectiviteit van deze therapie te onderzoeken maken we gebruik van stamcellen die zich kunnen specialiseren tot niercellen. Door deze "mini-nieren" te transplanteren in muizen kunnen we onderzoeken of onze medicatie in staat is de hoeveelheid BK virus te verminderen. Met dit project hopen wij de belangrijkste stappen te zetten om deze anti-BKV therapie van het laboratorium naar de kliniek te brengen.

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

Na dit onderzoek verwachten we een goed model voor virusinfectie te hebben ontwikkeld en meer te hebben geleerd over de behandeling van BKV. Aan het eind van dit project weten we of het medicijn een mogelijke toepassing zal zijn voor patiënten met een niertransplantatie.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor de experimenten verwachten we maximaal 702 muizen te gebruiken.

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

Alle dieren ondergaan een operatie aan beide nieren waarbij de mini-nier wordt getransplanteerd (matig ongerief). Naast de operatie zal BK virus worden toegediend (licht ongerief). Het virus is zo specifiek dat het alleen de getransplanteerde menselijke mini-nieren herkent en zal infecteren. De muizen zullen van dit virus niet ziek worden. De muizen krijgen meerdere injecties met het geneesmiddel (licht ongerief).

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

Van de bovenstaande handelingen ondervindt het grootste deel van de muizen een combinatie van handelingen die leiden tot opgeteld matig ongerief voor alle dieren.
100% matig ongerief

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop worden de dieren gedood voor het verzamelen van organen voor analyse.

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.

Het gebruik van mini-nieren ontwikkeld uit menselijke stamcellen in muizen kan helpen bij het onderzoeken van de nieuw ontwikkelde therapie voor BKV. Uit eerder onderzoek met transplantaties blijkt dat het voorzien van bloedvaten en het verkrijgen van bloedstroom in de mini-nieren essentieel is voor hun verdere ontwikkeling. Hoewel we veel in vitro werkzaamheden hebben verricht om de medicatie te testen, is het belangrijk voor het ontwikkelen van een goede behandeling tegen BKV dat deze medicatie in een muismodel getest wordt om zo de invloed van lichaamsomstandigheden in een dier te onderzoeken.

4.2 **Vermindering**

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

We proberen het aantal benodigde dieren per groep zo klein mogelijk te houden. Verder is de experimentele opzet zeer strikt gekozen door middel van een goede statistische onderbouwing voor het aantal groepen en tijdstippen.

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 het protocol gebruiken we een speciale muis die geen immuunsysteem heeft. Dit voorkomt dat de getransplanteerde mini-nier zal worden afgestoten. Dit model hebben we al eerder getest.

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

Tijdens de experimentele periode worden dieren intensief gecontroleerd. Humane eindpunten zijn vastgelegd in de studie. Door het geven van anesthesie tijdens de operatie en aan het einde van het experiment, wordt het ongerief voor de dieren zo laag mogelijk gehouden en uitval beperkt. Bij het bereiken humane eindpunten worden de dieren gedood conform de EU richtlijn 2010/63/EU.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

21 juni 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee