



## Niet-technische samenvatting 20209344

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van ontsteking in hart- en vaatziekten bij nierfalen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Nierfalen, hart- en vaatziekten, ontsteking, diabetes

## 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)	Nierfalen is wereldwijd een van de snelst stijgende doodsoorzaken, en gaat gepaard met een verlaging van levensverwachting. Sterfte onder mensen met falende nieren wordt meestal veroorzaakt door hart- en vaatziekten (zoals slagaderverkalking en hartfalen), waar een lange ontstaansgeschiedenis aan vooraf gaat. De specifieke oorzaken van hart- en vaatziekten bij nierfalen zijn niet bekend, maar per definitie het gevolg van een verstoorde communicatie tussen organen. Het is bekend dat nierpatiënten problemen hebben met de uitscheiding van calcium, dat zich daardoor ophoopt in hart en bloedvaten. Een extra complicerende factor is de ontstekingsreactie in de buikholte op de peritoneaal dialyse (PD), een noodzakelijke behandeling voor mensen in het eindstadium van nierfalen.
---	---

	Dit project heeft als doel meer inzicht te verkrijgen in de rol van ontstekingsprocessen in hart- en vaatziekten bij nierfalen. Dit zal worden onderzocht in representatieve modellen voor nierfalen en peritoneaal dialyse, met specifieke aandacht voor ontsteking en kalkafzetting in bloedvaten. Dit zal op de volgende manieren onderzocht worden: (1) ontsteking en hart- en vaatafwijkingen in detail te karakteriseren in ratten en muizen met nierfalen met en zonder peritoneaal dialyse en (2) door het remmen van ontstekingsprocessen die het gevolg zijn van nierfalen en PD.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het maatschappelijke doel is om nieuwe aangrijpingspunten te vinden om hart- en vaatziekten te voorkomen bij mensen met nierfalen. Het uiteindelijke doel is om de levensverwachting van mensen met falende nieren te verlengen en hun kwaliteit van leven te verbeteren. Het wetenschappelijke doel is op te helderen hoe nierfalen en PD precies leiden tot afwijkingen in de bloedvaten en hartfalen, met name een verstoorde vulling van de linkerkamer.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zijn maximaal 341 muizen en maximaal 209 ratten nodig.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Deze diermodellen met verlies van nierfunctie en PD zijn eerder gebruikt in onze groep en leiden toen niet tot negatieve gevolgen. Mogelijke andere negatieve gevolgen voor het welzijn van de dieren zijn een verstoorde functie van het hart, de duur hiervan zal tot een minimum worden beperkt. De behandeling van de ontsteking zal gebeuren met injecties en zal naar verwachting gepaard gaan met licht tot matig ongerief, afhankelijk van de plaats van de injectie.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren (100%) ondervinden maximaal matig ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De muizen en ratten worden gedood waarna er zoveel mogelijk weefsel wordt opgeslagen voor verdere analyses: hart- en skeletspieren, bloedvaten, lymfeklieren en vet.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	De onderliggende mechanismen (pathofysiologie) van afgenomen vaat- en hartsperfunctie bij nierziekten zijn complex waarin de interacties tussen diverse cellen en orgaansystemen in het lichaam een rol spelen. Deze interacties maken het noodzakelijk om de pathofysiologie in het intacte dier te onderzoeken. Een voorbeeld hiervan is de interactie tussen de filterfunctie van de nieren, hormoonproductie door botcellen en stikstofmonoxide productie (NO) in de vaatwand en hartspercellen. Helaas is het op dit moment onmogelijk deze interactie met gekweekte cellen na te bootsen, omdat er zich teveel verschillende soorten cellen in het intacte weefsel bevinden.
4.2 <b>Vermindering</b>	Om het juiste aantal proefdieren per groep te bepalen zal gebruik worden gemaakt van statistische analyses. Zo wordt een onnodig hoog aantal dieren

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

per groep voorkomen. Daarnaast hebben we geïnvesteerd in goede apparatuur met een hoge meetnauwkeurigheid, zodat een zo laag mogelijk aantal dieren nodig is om verschillen tussen condities op te pikken. Verder is er een strategie met go/no go beslismomenten uitgezet waarin de volgorde van de experimenten staat beschreven en onnodig gebruik van dieren wordt voorkomen.

#### 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.

We hebben gekozen voor de muis en rat. Deze keuze voor de muis is gemaakt omdat er diverse typen genetische muismodellen beschikbaar zijn die zich lenen voor het bestuderen van complexe fysiologische processen. Omdat wij veel ervaring hebben met muismodellen zal dit leiden tot minder variatie en volstaan kleinere groepen. We hebben gekozen voor de rat bij het deelonderzoek naar de rol van calcium in hart- en vaatziekten bij nierfalen, omdat we in deze diersoort al een model ontwikkeld hebben voor een verstoorde calciumhuishouding; deze verstoring is kenmerkend voor hart- en vaatziekten bij nierfalen in de mens.

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

De dieren zullen gedurende de experimenten nauwlettend in de gaten gehouden worden. Als er pijn verwacht of waargenomen wordt, wordt dit bestreden met pijnstillers. Doding vindt plaats onder volledige anesthesie. Alle handelingen worden door ervaren personeel uitgevoerd. Voordat meer dan matig ongerief kan optreden worden de humane eindpunten toegepast, en worden de dieren gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 juli 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee