

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De herstellende effecten van prednison op cellen van het nierfilter
1.2	Looptijd van het project	1-8-2020-1-12-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nierziekten, podocyten, prednison

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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 de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

Het nefrotisch syndroom (NS) is een nierziekte waarbij het nierfilter is aangedaan. Het nierfilter is belangrijk voor de correcte filtratie van het bloed. Dit betekent dat kleine afvalstoffen door het filter worden gelaten en in de urine komen, terwijl belangrijke eiwitten en andere stoffen die ons lichaam nodig heeft niet worden doorgelaten. Bij NS is het nierfilter aangedaan waardoor eiwitten naar de urine lekken. De eerste en belangrijkste schade in de nierfilters wordt gezien in specifieke cellen van het filter, de zogenaamde podocyten. Deze podocyten in het nierfilter vormen een soort ritssluiting en voorkomen in een gezonde situatie dat eiwitten lekken naar de urine. Echter, tijdens NS raken de podocyten beschadigd en gaat de ritssluiting stuk, waardoor er eiwitten gaan lekken. Deze podocyten worden gezien als de belangrijkste cellen van het nierfilter en zonder goed werkende/gezonde podocyten werkt het nierfilter niet. Om NS te behandelen is doorgaans afweer onderdrukkende medicatie nodig. Prednison is in dat geval een veel gebruikt medicijn. Helaas gaat behandeling met prednison gepaard met veel bijwerkingen. Inmiddels is bekend dat prednison niet alleen afweer onderdrukkend is, maar ook een direct effect op podocyten heeft waardoor het nierfilter herstelt. Vooralsnog is het onbekend hoe prednison podocyten herstelt. Dit ga ik onderzoeken in deze studie. **Met deze studie willen wij ontrafelen welke veranderingen er op molecuul niveau plaatsvinden in de podocyt tijdens behandeling met prednison.**

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>De resultaten van dit onderzoek zullen ons informatie geven over welke moleculen het meest belangrijk zijn voor podocyten in muizen om te herstellen. De data die in deze studie wordt gegenereerd, zal niet alleen bruikbaar zijn voor onze vraagstelling, maar ook voor andere onderzoekers in het veld. Het overzicht dat wij creëren zegt ons welke moleculen actief zijn in podocyten op het moment dat er 1) niks met ze gebeurt, 2) ze alleen met prednison worden behandeld, 3) ze beschadigt raken en 4) ze beschadigd zijn geraakt en vervolgens weer zijn hersteld door prednison behandeling. Zeker omdat er ook nog veel onduidelijk is over hoe podocyten precies beschadigt raken, is deze data nuttig voor onderzoekers die hierop focussen.</p> <p>Prednison is een veelvuldig gebruikt medicijn bij de behandeling van patiënten met een nefrotisch syndroom. Echter is behandeling gebaseerd op het 'trial and error' principe. Dit betekent dat het medicijn wordt gegeven zonder dat we zeker weten of het ook daadwerkelijk gaat helpen. In andere woorden, bij elke nieuwe patiënt moet prednison 'uitgeprobeerd' worden, om te weten of het wel of niet werkt. Dit brengt veel onzekerheid met zich mee voor de patiënt. Daarnaast geeft prednison veel bijwerkingen waardoor het een nadelig effect heeft op kwaliteit van leven. Deze studie zal ontrafelen hoe prednison podocyten herstelt. De resultaten van deze studie kunnen een aanknopingspunt geven voor vervolgstudies naar betere medicijnen die op een effectieve wijze podocyten kunnen herstellen met minder bijwerkingen. Dit zal uiteindelijk positief kunnen bijdragen aan de verbetering van de gezondheid van patiënten en hun kwaliteit van leven.</p>
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Totaal hebben we voor deze studie maximaal 304 muizen en 304 ratten nodig + 32 muizen OF 32 ratten = 672 dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>We moeten urine verzamelen van de muizen, wat mogelijk is door middel van huisvesting in zogenaamde metabole kooien. Hierdoor worden de muizen beperkte tijd individueel gehuisvest, wat een tijdelijk negatief gevolg voor het welzijn kan hebben in de vorm van stress. Een milde pijn is verwacht als gevolg van het injecteren van de dieren. De dieren zullen stress ervaren door de orale injectie toediening van prednisolone.</p> <p>Tijdens deze dierproef zullen we nierschade induceren, echter uit voorgaande studies is bekend dat door het korte tijdsbestek van deze studie het welzijn van de dieren niet negatief beïnvloed wordt.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Voor alle muizen en ratten wordt de ernst van welzijnsaantasting ingedeeld op Matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden allen na afloop van de proef gedood. De dieren worden gedood, omdat het nierweefsel van de dieren nodig is om de gezondheid van de nieren en vooral ook van de podocyten vast te stellen. De gezondheid van de podocyten wordt met microscopische technieken onderzocht.

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.
- Omdat we willen onderzoeken hoe prednison in het bloed zorgt voor herstel van de podocyte in het nierfilter, hebben we zowel de bloedsomloop als de nier nodig en dit kan niet *in vitro* nagebootst worden.
-
- 4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Doordat we precies weten welke effecten we moeten gaan zien in zieke en gezonde dieren kunnen we de groepen voor validatiestudies zo klein mogelijk houden. Zo is het bv niet nodig op het moment dat we naar schade gaan kijken om een controle groep mee te nemen (we weten namelijk hoe schade eruit ziet en hoe controle eruit ziet). Hetzelfde geldt voor als we na schade gaan kijken naar herstel. Voor het uiteindelijke experiment (waar we de meeste verschillende groepen nodig hebben) zijn de condities dan dusdanig geoptimaliseerd dat deze groepen zo klein mogelijk gehouden kunnen worden. Er zijn een aantal go / no go beslismomenten ingebouwd om te zorgen dat we zo min mogelijk onnodige dieren gebruiken.
-
- 4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- We zullen eerst gaan testen welk diersoort het meest gevoelig is voor prednison. Van de modellen die we gebruiken weten we dat ze specifiek podocyt schade geven, maar we weten nog niet in welke mate ze herstellen door prednison. Door eerst te bepalen in welk diersoort nierschade herstelt kan worden door prednison, weten we zeker dat we onze onderzoeksvraag kunnen beantwoorden. Sommige muizen zullen gedurende de proeven in een metabole kooi gehuisvest worden om urine (voor analyse) te kunnen opvangen, omdat de meting van eiwit in de urine een noodzakelijke parameter in ons onderzoek is. Om ongerief als gevolg van verblijf in de metabole kooi te beperken zullen er schuilkooien in de metabole kooi geplaatst worden.
-
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op welzijn. Er zal gelet worden op ademhaling, toestand van de vacht, gewicht en gedrag. Zodra afwijkende zaken worden geconstateerd die het doel van de proef onmogelijk maken of onnodig ongerief veroorzaken, zullen de dieren worden gedood.
-

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 september 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee