

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Het gebruik van de 'FGF23-klotho-vitamine D as' als middel om het cardiovasculaire risico van chronische nierziekte te bestrijden.
1.2	Looptijd van het project	10-10-2015 - 10-10-2020
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nier, chronische nierschade, mineraalbalans, hart- en vaatziekten, aderverkalking

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)	Patiënten met chronische nierschade hebben een verhoogd overlijdensrisico door aandoeningen aan het hart- en vaatstelsel. Deze verhoogde sterfttekans is het gevolg van een verstoorde mineraal balans (met name calcium en fosfaat) in het bloed die voor aangetaste bloedvaten zorgt. Belangrijke regulatoren van calcium en fosfaat zijn FGF23 en klotho. FGF23 is een hormoon dat calcium en fosfaat reguleert, voornamelijk in de nieren en de bijnierschijf. Klotho is essentieel voor de fosfaat balans in het lichaam en het reguleert de uitscheiding van fosfaat via FGF23-signalering. Het doel van dit onderzoeksproject is om de bijdrage van de individuele en de gecombineerde verstoringen van FGF23 en klotho in de ontwikkeling van chronische nierschade en het verhoogde risico op hart-en vaatstelsel schade in patiënten met chronische nierschade op te lossen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het belang van dit project is tweeledig. Ten eerste is er een wetenschappelijke relevantie doordat deze experimenten bijdragen aan een beter begrip van de werking van onze nieren, specifiek tijdens de ontwikkeling van chronische nierschade. Ten tweede is er een grote medische relevantie omdat de resultaten van deze experimenten kunnen bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met chronische nierschade.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit project zullen alleen muizen worden gebruikt. In totaal zullen er verspreid over 5 jaar maximaal 1470 volwassen muizen worden gebruikt, zowel wild type als genetisch gemodificeerd om chronische nierschade tot stand te brengen. Voor het begin van ieder experiment zal opnieuw het minimaal aantal benodigde dieren worden uitgerekend en meer muizen zullen niet worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	In dit project zullen muis-modellen worden gebruikt, die door een genetische aanpassing of door een chirurgische ingreep chronische nierschade zullen ontwikkelen. Deze muizen zullen daardoor dezelfde symptomen vertonen als patiënten met deze ziekte. Bovendien zullen de muizen regelmatig, voor korte periodes solitair gehuisvest worden in speciale kooien waarmee urine en ontlasting kunnen worden opgevangen. Muizen zijn sociale dieren, dus solitaire huisvesting is een stressfactor voor ze.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief: 87.8% van de muizen. Ernstig ongerief: 12.2% van de muizen.

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen gedood zodat specifiek onderzoek kan worden gedaan in het bloed, naar de nieren en andere organen.
-----	---	---

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Vanwege de betrokkenheid van meerdere orgaansystemen bij chronische nierschade is het niet mogelijk om onderzoek te doen in celmodellen. Het is niet mogelijk dit experiment in lagere diersoorten uit te voeren omdat lagere diersoorten onvoldoende overeenkomsten hebben met de mens. Vanwege de grote overeenkomsten tussen muis en mens en de mogelijkheden om genetische wijzigingen in muismodellen te testen, is de muis de beste keuze. Het is gebleken dat tijdens de evolutie, veel genen in de nieren, en dus ook eiwitten, hetzelfde zijn gebleven tussen muis en mens, zogenaamde conservering. Omdat de genexpressie en de daaropvolgende eiwitexpressie heel belangrijk zijn in onderzoek naar de nieren, kan de muis goed gebruikt worden als model voor de mens.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De experimenten worden uitgevoerd met het minimaal aantal dieren dat nodig is om toeval als verklaring van de resultaten uit te sluiten. Hiervoor zal voor ieder experiment een berekening worden uitgevoerd om het minimaal aantal nodige muizen te bepalen. Meer muizen zullen niet worden 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.	De voorgestelde experimenten zullen uitsluitend in muizen uitgevoerd worden. De muis is het beste diersmodel voor onderzoek naar chronische nierschade en mineraalbalans. In onze onderzoeksgroep is al veel onderzoek gedaan naar chronische nierschade in muismodellen. In alle situaties wordt een balans gezocht tussen de beste resultaten verkrijgen en het ongerief voor de muizen zo laag mogelijk te houden. Situaties waar ongerief optreedt worden tot een minimum beperkt. Een voorbeeld voor verfijning is de situatie waar de muizen in een metabole kooi (een speciale kooi waarmee urine en ontlasting opgevangen worden) moeten. De muis wordt hier solitair gehuisvest, en omdat muizen sociale dieren zijn is isolatie een stressfactor voor ze. Deze metabole kooien zullen in dezelfde kamer komen te staan als de andere muizen, zodat ze niet totaal geïsoleerd zijn. Muizen die een operatie ondergaan, zullen voldoende verdoofd worden en krijgen, waar nodig, pijnstilling na afloop van de operatie.

4.4

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

De experimenten zullen alleen uitgevoerd worden door bekwame onderzoekers en medewerkers van het dierenlab. De muizen zullen ten allen tijde in de gaten worden gehouden om zo snel mogelijk te kunnen reageren, mochten er negatieve gevolgen optreden. Mocht het ongerief hoger zijn dan verwacht, dan zal de muis uit het experiment gehaald en gedood worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 oktober 2015

Beoordeling achteraf

Ja, uiterlijk januari 2021.